

EDEMA AGUDO DE PULMÓN

FARMACOLOGIA ESPECIAL I

1° CUATRIMESTRE - AÑO 2004

FACULTAD DE MEDICINA – U.N.T.

Comisión 26

Arévalo, Carlos Moisés	MD 98-0015-5
Bulacios, Mario Alejandro	MD 94-0012-7
Cruz, Matías Eduardo	MD 99-0068-0
Cruz Gutiérrez, Ronald	MD 01-0182-2
Custodio Capuñay, Nancy	MD 92-0250-5
Díaz, Javier Gustavo	MD 98-0037-4
Escobar, Norma Mercedes	MD 91-1250-3
Fernández, Carlos Fabián	MD 94-0099-7
García Fernández, María Silvana	MD 96-0063-7

Introducción

Edema Agudo de Pulmón (EAP) es la forma más grave de Insuficiencia Cardíaca, por lo tanto es una emergencia clínica que requiere un diagnóstico y tratamiento inmediatos.

Se origina al producirse la claudicación aguda del ventrículo izquierdo que trae como consecuencia una elevación brusca de la presión de la microcirculación pulmonar y la acumulación de líquido, en forma de trasudado, en el intersticio pulmonar y en los alvéolos. Es una modalidad de insuficiencia respiratoria cuya característica es que cursa con hipoxemia por aumento del agua pulmonar extravascular.

Patogénicamente, este edema puede obedecer al aumento de la presión capilar pulmonar (cardiogénico) o bien al aumento de la permeabilidad capilar (no cardiogénico). No obstante, existen algunas formas de edema de patogenia mixta. Así, se ha descrito el edema pulmonar neurogénico, en el que hay un aumento de la presión capilar (por aumento del volumen sanguíneo pulmonar secundario a la estimulación hipotalámica sobre el sistema simpático) y un incremento de la permeabilidad vascular. Esta entidad se producirá en pacientes con traumatismos o lesiones craneales y también en heroínómanos durante la administración intravenosa de una dosis masiva de droga. Otra situación considerablemente compleja corresponde al edema pulmonar de las grandes alturas, en el que aparece hipertensión pulmonar con presión capilar normal.

El edema pulmonar cardiogénico puede ser secundaria a infarto agudo de miocardio o a insuficiencia cardíaca izquierda de cualquier origen (crisis hipertensiva, arritmias cardíacas) o presentarse en cardiopatías crónicas o valvulares (estenosis mitral) descompensadas (por aumento de la presión arterial, arritmias, hipoxemia).

En cambio el edema pulmonar no cardiogénico está representado por el Síndrome del distrés respiratorio agudo, en el cual existe una alteración de la permeabilidad de la membrana capilar pulmonar presentándose insuficiencia respiratoria grave, infiltrados pulmonares bilaterales difusos y disminución de la distensibilidad pulmonar. Este síndrome se desarrolla aproximadamente en unas 72 h, sus causas son numerosas, puede tener origen pulmonar o extrapulmonar y su mortalidad es elevada. Uno de los principios terapéuticos fundamentales es el reconocimiento y tratamiento precoz de la causa desencadenante.

Fisiopatología

El edema agudo de pulmón (EAP) es el acumulo excesivo de líquido extravascular en el pulmón, ya sea en el intersticio (edema intersticial) o en el alveolo (edema alveolar).

La fisiopatología de la formación del edema pulmonar es similar a la de edemas en tejidos subcutáneos.

Las situaciones que pueden causar edema son el aumento de la presión capilar por presión venosa elevada o disminución de la resistencia arteriolar; una disminución de las proteínas plasmáticas; un aumento de la permeabilidad capilar o un bloqueo linfático.

En el pulmón, el edema se produce de la misma forma que en cualquier otra parte del organismo. Cualquier factor que produzca elevación de la presión del líquido intersticial desde valores negativos a positivos provocará el llenado repentino con grandes cantidades de líquido de los espacios intersticiales y, en casos mas graves, incluso de los alvéolos.

El volumen de líquido intersticial de los pulmones no puede aumentar, por lo general, en mas de un 50 % (representaría unos 100 ml) sin que aparezca la rotura de las membranas epiteliales alveolares y el vertido de los alvéolos de líquido procedente de los espacios intersticiales. Ello sucede porque el epitelio alveolar presenta muy poca resistencia a la distensión, de manera que la presencia de presión positiva en los espacios de líquido intersticial produce la rotura de este epitelio.

Por lo tanto, salvo en los casos mas leves, el líquido edematoso siempre penetrara en los alvéolos, llegando a provocar la muerte por asfixia si alcanza suficiente importancia.

Cuando la presión capilar pulmonar rebasa el nivel de factor de seguridad, puede producirse un edema pulmonar mortal en cuestión de horas, e incluso en sólo 20-30 minutos si la presión capilar supera el nivel del factor de seguridad en 25-30 mm Hg. Así, en la insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo, que induce elevaciones de la presión capilar pulmonar de hasta 50 mm Hg, la muerte sobreviene frecuentemente en un plazo inferior a media hora desde la aparición del edema pulmonar agudo.

Para mantener seco el intersticio pulmonar funcionan varios mecanismos delicados:

1. Presión osmótica superior a la presión capilar pulmonar

Las fuerzas hemodinámicas básicas opuestas son la presión capilar pulmonar (PCP) y la presión osmótica del plasma. En los individuos normales la PCP oscila entre los 7 y los 12 mm HG, siendo la presión osmótica del plasma de 25 mm Hg aproximadamente, por lo que esta fuerza tiende a impulsar el líquido de regreso a los capilares.

2. Tejido conjuntivo y barreras celulares relativamente impermeable a las proteínas plasmáticas.

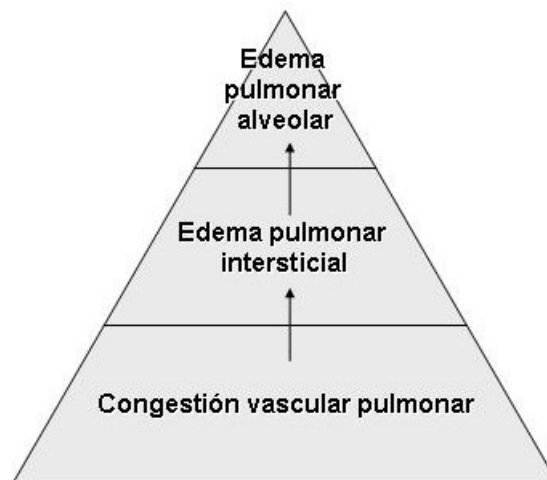
La presión hidrostática actúa a través del tejido conjuntivo y la barrera celular, que en circunstancias normales son relativamente impermeables a las proteínas plasmáticas.

3. Sistema Linfático

El pulmón posee una extensa red linfática que puede aumentar su flujo en 5-6 veces cuando se encuentra con un exceso de agua en el intersticio pulmonar.

Cuando los mecanismos normales para mantener el pulmón seco funcionan mal o están superados por un exceso de líquidos el edema tiende a acumularse.

La secuencia de formación del edema sería el siguiente:



Las causas habituales de edema pulmonar son:

Cardiogénicas: Insuficiencia cardiaca izquierda, infarto agudo de miocardio, arritmias cardiacas, enfermedad valvular mitral (fiebre reumática) que originan un aumento importante de la presión capilar pulmonar y encharcamiento de los espacios intersticiales.

No cardiogénicas: por deterioro de la membrana de los capilares pulmonares causado por infecciones, como la neumonía, o por inhalación de sustancias toxicas como los gases de cloro o de dióxido de azufre, el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), shock séptico, embolia grasa ,sobredosis de barbitúricos u opiáceos.

Factores desencadenantes y/o agravantes

1. *Oclusión coronaria completa*
2. *Descompensación aguda de una Insuficiencia Cardíaca Crónica por abandono del tratamiento (dieta con aumento del contenido en sodio, no ingestión de fármacos diuréticos, IECA, nitritos, digitálicos.)*
3. *hipertensión arterial no controlada*
4. *Aumento de las demandas metabólicas (anemia, fiebre, ejercicio físico, embarazo, tirotoxicosis, estrés)*
5. *ingestión de medicamentos cardiodepresores (betabloqueantes, antiarrítmicos, antagonistas del calcio no dihidropiridinas)*
6. *Taqui o bradiarritmias*
7. *Embolia pulmonar y sistémica*
8. *Insuficiencia respiratoria*
9. *Insuficiencia renal*
10. *Otras: alcohol, esteroides, AINE's, abdomen agudo, estrés emocional, etc.*



Cuadro Clínico

Cursa con dificultad respiratoria extrema, debida al paso de líquido capilar al alveolo pulmonar. Hay abundante estertores audibles incluso a distancia en ambos campos pulmonares, pudiendo existir broncoespasmo asociado y expectoración rosada.

Si no se trata rápidamente puede llegar a ser mortal.

El paciente presenta una ansiedad extrema, se halla incorporado, transpira en abundancia (diaforesis), está pálido, frío y las extremidades pueden aparecer cianóticas; la respiración es rápida y sonora y se acompaña de tiraje, tos y expectoración rosada.

Se trata generalmente de un paciente con antecedentes cardiovasculares, que presenta un episodio de disnea más o menos súbita acompañada de ortopnea.

Diagnóstico

El diagnóstico de EAP se establece a partir de la Anamnesis, el Examen físico y los Exámenes Complementarios, con toda la premura posible, ya que debemos garantizar una mejor sobrevida del paciente.

Anamnesis: de comienzo brusco, frecuentemente por la noche, el paciente presenta antecedentes de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y de otros factores de riesgo vascular, así como disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna, tos seca y nicturia.

Examen físico: el paciente se muestra angustiado, inquieto, polipneico, con hambre de aire, sudoroso. También manifiesta tos con esputo espumoso y de color rosado (como agua de lavado de carne), con dificultad para hablar, adoptando posición de ortopnea, pudiendo presentar cianosis o palidez en la piel.

Aparato Cardiovascular: se aprecia taquicardia, soplo cardiaco, tercer ruido cardiaco. Las cifras de Tensión Arterial pueden estar elevadas incluso en pacientes no hipertensos, lo que hace difícil diferenciar si es una crisis hipertensiva o una hipertensión reactiva por liberación de catecolaminas. La Tensión Arterial puede estar baja es un reducido numero de pacientes, lo que indica un mal pronóstico por un deterioro de la función ventricular.

Aparato Respiratorio: en la fase intersticial aparecen sibilancias; en la fase alveolar, crepitancias bibasales, extendiéndose hacia los tercios medio y superior de ambos campos pulmonares (crepitancias en marea) cuando avanza la insuficiencia cardiaca.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios nos ayudara a realizar el diagnostico etiológico del EPA, aunque debemos señalar que es de vital importancia que el inicio del tratamiento no debe ser retrasado en ningún momento.

Radiografía de tórax: la hipertensión venosa pulmonar produce redistribución del flujo hacia los vértices pulmonares. En la fase intersticial aparecen las líneas B de Kerley. En la fase alveolar se evidencia un moteado algodonoso bilateral en forma de "alas de mariposa". Además tendremos una orientación sobre el tamaño y la morfología del área cardiaca.

Electrocardiografía: no es de gran ayuda para diagnosticar el edema pulmonar agudo, pero si puede serlo para identificar las posibles causas del evento agudo como la existencia de signos de IAM, de crecimiento de cavidades, de taqui o bradiarritmias y de cardiopatía subyacente.

Gasometría - Ionograma: inicialmente aparece hipoxemia, y alcalosis respiratoria; con la evolución del cuadro se agrava la hipoxemia, y aparece alcalosis respiratoria y/o metabólica. El potasio es el ion más valorable en estos pacientes. El uso de diuréticos sin suplemento de potasio llevaría a niveles bajos de este ion, predisponiendo a causar arritmias severas y a la intoxicación por digitálicos (digoxina).

Hemograma: tanto la anemia como la poliglobulia pueden ser la causa de la descompensación cardíaca. Además puede presentar hiperglucemia en pacientes diabéticos; aumento de las enzimas cardíacas en caso de IAM; o aumento de la urea o creatinina en pacientes con nefropatías crónicas.

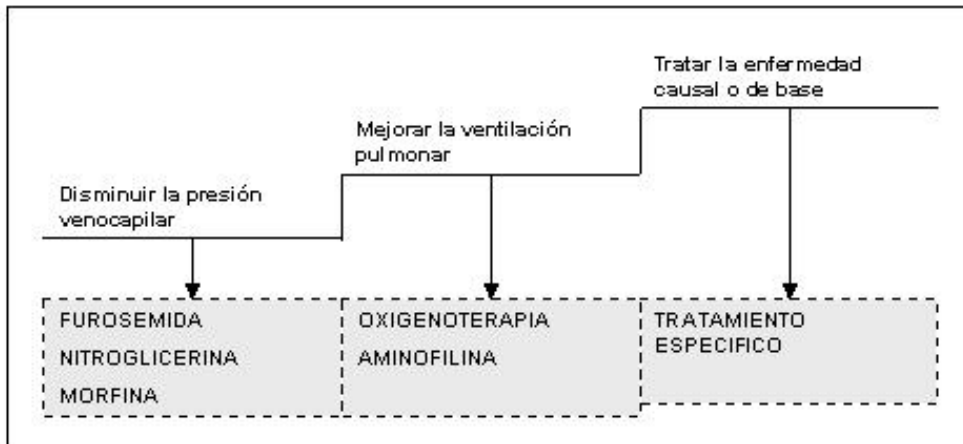
Diagnóstico diferencial

- ✓ Distrés respiratorio del adulto
- ✓ Neumonías
- ✓ Bronconeumonías
- ✓ Crisis de asma bronquial
- ✓ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- ✓ Pleuresía con derrame
- ✓ Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse cuanto antes, teniendo como objetivos los siguientes puntos:

1. **Disminuir la presión venocapilar.**
2. **Mejorar la ventilación pulmonar.**
3. **Tratamiento de la enfermedad causal**



Como conducta general tenemos que medir la presión arterial, así como la frecuencia respiratoria y cardiaca, evaluar el estado de perfusión periférica a través de la diaforesis, frialdad y cianosis distal; repetir esta evaluación cada 10 o 15 minutos nos dará la pauta para valorar su evolución posterior. Seguir de cerca la diuresis del paciente. Reposo absoluto, para reducir al mínimo indispensable el consumo de oxígeno y apoyo psicológico al enfermo, para intentar disminuir su ansiedad y transmitirle confianza.

1. Medidas que disminuyen la hipertensión venocapilar.

a) Sentar al paciente al borde de la cama con las piernas pendientes para disminuir el retorno venoso al corazón.

b) Aplicación de torniquetes rotatorios en tres de las cuatro extremidades, con la fuerza necesaria para que no desaparezca el pulso arterial y se cambia cada 15 minutos a la extremidad que se encuentre libre ("sangría seca").

c) **Nitroglicerina** por vía sublingual. Tiene un poderoso efecto venodilatador que reduce drásticamente el retorno venoso y la congestión pulmonar. Comenzar con una gagea de 0,4 -

0,8 mg sublingual cada 5 - 10 minutos. Máximo 3 grageas. Es la primera droga a utilizar ya que la vía sublingual es más accesible que cualquier otra.

d) **Furosemida**, a 1 mg/kg dosis intravenosa, produce vasodilatación pulmonar antes de su efecto diurético. Si después de 20 o 30 minutos no se obtiene el efecto deseado, se aumenta la dosis al doble. Si el paciente ya ingería el medicamento se le administrará el doble de la dosis por vía intravenosa. Si la tensión arterial sistólica cae por debajo de 100 mm Hg. se detendrá la infusión.

e) **Morfina** (amp/10mg), vasodilatador arterial y venoso, reduce el tono simpático, tiene efecto ansiolítico a nivel central y disminuye el trabajo respiratorio. Diluir 1 ampolla en 9 ml de suero salino fisiológico con lo que se obtendrá una solución de 1 mg de morfina por cc de suero fisiológico, pudiéndose repetir unos 5 o 10 minutos mas tarde hasta obtener disminución de la ansiedad. Con la precaución de vigilar una posible depresión respiratoria como complicación, si ocurriese se suspende la infusión y se administra Naloxona. En caso de hipotensión arterial se detiene la infusión y si la frecuencia cardiaca está por debajo de 60 l/min se utilizará Meperidina (1 amp/100mg) administrada de la misma forma.

2. Medidas que mejoran la ventilación pulmonar.

a) Administración de **oxígeno** mediante puntas nasales a 3-5 l/min. Esto aumenta el porcentaje de oxígeno en el aire inspirado el cual puede elevarse hasta un 40 %.

b) **Aminofilina** 1 amp. de 250 mg. muy lenta por vía IV; su efecto broncodilatador mejora la ventilación pulmonar así como su efecto diurético potencia la acción de la furosemida.

3. Tratamiento de la enfermedad causal

a) La mayoría de los pacientes que presentan edema agudo pulmonar por estenosis mitral mejoran con las medidas antes anotadas. Cuando a pesar de ellas continúa el cuadro clínico, se requiere la intubación del paciente para administrarle asistencia mecánica a la ventilación pulmonar, especialmente la presión positiva respiratoria final (PEEP), que evita el colapso de las vías respiratorias pequeñas y con ello asegura la ventilación alveolar. En estas condiciones, el paciente deberá ser llevado al quirófano para realizar comisurotomía mitral de urgencia, que en estos casos es la única medida que alivia el cuadro de edema pulmonar.

b) Cuando la insuficiencia ventricular izquierda es la causa, se requiere hacer el tratamiento específico para mejorar la función ventricular, además de las medidas para reducir la presión capilar y mejorar la ventilación pulmonar.

c) El edema pulmonar que es causado por disfunción diastólica, usualmente se presenta en la evolución de un infarto del miocardio agudo; debe ser tratado con las medidas que reducen la presión capilar pulmonar asociada a aquellas otras que mejoran la ventilación pulmonar y ambas a su vez, a las que reducen el efecto de isquemia miocárdica como lo son la administración de betabloqueadores. (propranolol 10 a 20 mgs. c/8 hrs.) o calcioantagonistas (diltiazem 30 mg c/8 hrs.), ya que estos fármacos reducen el efecto que la isquemia tiene sobre la relajación ventricular. En efecto, cuando la relajación se hace más rápida y completa, se reduce significativamente la presión diastólica del ventrículo izquierdo y con ello la hipertensión venocapilar.

Tratamiento de urgencia del edema pulmonar no cardiogénico

El tratamiento es diferente al del edema pulmonar agudo cardiogénico porque no se utiliza digital ni diuréticos. Además no debe usarse morfina si el paciente tiene asma bronquial o enfermedad pulmonar crónica.

Si el edema pulmonar se asocia con una reacción alérgica, se emplea el oxígeno por mascarilla con corticoesteroides por vía intravenosa. El edema pulmonar agudo debido a una intoxicación por heroína se trata con oxígeno y Naloxone; el de las grandes alturas se trata con reposo en cama y oxígeno al 100% y el traslado rápido del paciente a una altitud inferior.

Perfiles farmacológicos

Furosemida

La furosemida es un diurético de alta potencia que está clasificado dentro del grupo de los diuréticos del asa.

Es un derivado del Ácido Antralínico con un grupo sulfaniamida.

Su mecanismo de acción es bloquear el cotransporte de Na-K-Cl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, esta acción se debe a que normalmente alrededor del 25 % de la carga filtrada en el nefrón se reabsorbe en la rama ascendente del asa de Henle, y los segmentos siguientes no poseen la capacidad de resorción para rescatar el flujo del líquido rechazado que sale de dicha rama.

Efectos: debido al bloqueo del cotransporte, el fármaco produce aumento de la excreción urinaria de Na, Cl y se bloquea la habilidad de los riñones para concentrar la orina durante la hidropesía. Aumenta el flujo sanguíneo renal total, bloqueando la retroalimentación tubuloglomerular, de modo que la macula densa ya no puede detectar la concentración de NaCl, en el líquido tubular y que es potente estimulador de la liberación de Renina.

Aumenta de forma aguda la capacitancia venosa sistémica por lo que disminuye la hipertensión venosa pulmonar. Disminuye, además la presión de llenado del ventrículo izquierdo, beneficiando de esta manera al paciente con edema pulmonar agudo.

Farmacocinesis: rápida absorción por vía oral, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 90-95 %. Además se puede dar por vía endovenosa. Poseen buena disponibilidad (90 %). Su acción comienza a los treinta minutos y sus efectos duran de 4 a 5 horas. Por vía endovenosa la acción es inmediata y la vida media es de 12 horas. Se elimina por vía renal en un 60 %, mientras que el resto es metabolizada en el hígado, donde se conjuga con el ácido glucurónico, excretándose por bilis.

Efectos adversos:

- ✓ Trastornos hidroeléctricos
- ✓ Hipovolemia. Hipotensión arterial
- ✓ Hipokalemia (arritmias por disminución de la concentración de potasio)
- ✓ Hipomagnesemia
- ✓ Trastornos metabólicos
- ✓ Hiperglucemia
- ✓ Hiperuricemia
- ✓ Hiperlipidemia
- ✓ Teratogenia
- ✓ Nefritis intersticial alérgica

Indicaciones terapéuticas

- Insuficiencia cardiaca congestiva: disminuye el volumen extracelular y la congestión pulmonar
- hipertensión arterial: disminución rápida del volumen extracelular
- Insuficiencia renal aguda: en casos de oligoanuria, de reciente comienzo. Una vez instalada la anuria, está contraindicada.
- Edemas, de origen cardiaco, renal o hepático (con precaución)
- Hipercalcemia

Contraindicaciones: Reducción grave de sodio y de volumen. Hipersensibilidad a las sulfanamidas. Anuria que no desaparece con la dosis.

Interacciones:

- ✓ con aminoglucósidos: sinergismo (ototoxicidad).
- ✓ con anticoagulantes: aumenta el efecto de esta ultima.
- ✓ con digitálicos: aumenta la posibilidad de padecer arritmias.
- ✓ con propanolol: aumenta la concentración en el plasma.
- ✓ con tiazidas: aumenta la actividad diurética.
- ✓ Dosis: inicial 20-40 mg/día vía oral cada 8-12 hs.
- ✓ máxima 250-500 mg por infusión venosa (8 hs.)

Nitratos - Nitroglicerina

Origen y química: Sintético, es un éster del ácido nítrico y ácido nitroso, es un "gliceril trinitrato".

Farmacocines:

- Vía de administración: sublingual, e-v, transdérmica (parche).
- Absorción: muy liposoluble, se absorbe fácilmente por la mucosa sublingual, tubo gastrointestinal y la piel, por vía oral su absorción es pobre.
- Distribución: pasa a la circulación enterohepática y hace el primer paso hepático, se metaboliza en el hígado por medio de la enzima glutatión nitrato reductasa que la transforma en metabolitos monos activos que posteriormente se convierten en mononitratos.
- Biodisponibilidad: sublingual: 30 a 40 %, e-v: 100%, parche: 75 a 90%, oral: 1 al 20 %.
- Vida media: e-v: 2 a 3 minutos
- Vía de excreción: Renal.

Farmacodinamia:

Niveles de acción:

- Molecular: son liposolubles y penetran al citoplasma de la célula donde liberan los nitratos (NO₂), que es metabolizado a óxido nítrico (NO), estos pasos requieren grupos sulfhidrilos (SH) intracelulares. El NO y los nitrosotioles formados activan la guanililciclasa que determina el aumento de la concentración de GMPc intracelular que a su vez que activa una proteinquinasa que fosforila proteínas produciendo la relajación de la musculatura lisa vascular y de otras localizaciones al disminuir la concentración de calcio citosólico.
- Celular: disminuye la concentración de calcio.
- Orgánico: es un vasodilatador dosis dependiente: A dosis bajas: vasodilatador venoso. A dosis altas: vasodilatador arteriolar
- Sistémico: efectos vasodilatadores venosos (venodilatación a dosis bajas):
 - a) Disminuye el retorno venoso, (disminuye la pre-carga)
 - b) Disminuye la tensión intracardíaca, el consumo de oxígeno, la presión capilar pulmonar y el volumen minuto.
 - c) Aumenta el lecho de capacitancia (vasodilatación venosa), con aumento del flujo sanguíneo.
 - d) Hay acumulación de sangre periférica en: Miembros inferiores, circulación esplácnica y mesentérica.

Efectos vasodilatadores arteriolar (a dosis altas):

- a) Disminuye la post-carga
- b) Disminuye la presión arterial sistólica y diastólica
- c) Disminuye la resistencia vascular periférica y coronaria (vasodilatación coronaria), se dilatan las arterias subepicárdicas y las de resistencia (efecto antianginoso).
- d) Aumenta la frecuencia cardiaca por reflejos simpáticos compensadores.

Efecto antianginoso:

En la angina estable o inestable por: disminución de la demanda de oxígeno o por aumento del flujo sanguíneo.

Por disminución de la demanda de oxígeno:

- a) Disminuye la post-carga (vasodilatación arterial)
- b) Disminuye el retorno venoso
- c) Disminuye la tensión intramiocárdica

Por aumento del flujo sanguíneo:

- a) Hay redistribución del flujo sanguíneo cardiaco
- b) Vasodilatación coronaria epicárdica, la sangre pasa a la zona subendocárdica y aumenta la oxigenación de esa zona.

Efectos en la insuficiencia cardiaca

- a) Disminución de la pre y post-carga
- b) Disminución de la presión capilar pulmonar
- c) Aumenta la tolerancia al ejercicio
- d) Aumenta el gasto cardíaco

Otros efectos:

Pueden actuar sobre las fibras musculares lisas no vascularizadas de todo el organismo provocando:

- o Relajación de la musculatura lisa bronquial, aparato gastrointestinal, uréteres, útero, biliar.
- o Anti-agregante plaquetario.

Indicación terapéutica

- o De elección : Angina de pecho estable e inestable
- o Edema agudo de pulmón
- o I.C.crónica grado II o III
- o I.A.M

Dosis

Angina estable: vía sub-lingual: 0.3 a 0.6 mg, que puede repetirse en 5 min. Si no hay mejoría, pero no más de 3 dosis en 15 min.

Angina inestable:

- a) vía e-v, debe diluirse en glucosa al 5% o solución fisiológica al 0.9%, comenzar con 5 ug/mm cada 3 a 5 min. Hasta obtener la respuesta.

Dosis máxima: 40 ug/min.

- b) Vía transdérmica (parche): 5-20 mg/día.

Presentación:

Comprimidos orales

ampollas de 25 mg/5ml

transdérmica: nitroder, nitrodur, 18 y 36 mg, (liberan 5 y 10 mg/24hs.)

Tolerancia: El uso de nitratos durante todo el día determina la aparición de tolerancia a los efectos hemodinámicos y pérdida de eficacia.

La tolerancia es cruzada entre los distintos nitratos, aparece con rapidez en 1 o 2 días y se reduce o desaparece solo con la supresión del fármaco durante 8 a 12 hs.

La tolerancia es distinta según la vía de administración.

Ej. Sub-lingual: la tolerancia es rara y poco manifiesta

Transdérmica: la tolerancia es manifiesta porque el fármaco se libera durante las 24 hs, tienen prolongada duración de acción.

La tolerancia se produce por disminución intracelular del grupo sulfhidrilo de cisteína que actúa como cofactor de la guanidilciclasa. Para evitar la tolerancia se debe interrumpir el tratamiento durante 8 a 12 hs. (Tto. Libre de medicamentos) y luego continuar con la dosis habitual, por lo que se han ideado esquemas asimétricos de administración.

Dependencia: El uso prolongado de concentraciones elevadas de nitratos desarrolla dependencia a los mismos que se manifiesta por una reacción de abstinencia con ataques anginosos e incluso I.A.M al suspender en forma brusca la administración del fx. Para evitar el efecto rebote se debe reducir progresivamente la dosis del fx.

Contraindicaciones:

- 1) Hipotensión arterial severa
- 2) Taquiarritmias
- 3) Afecciones con hipertensión endocraneana
- 4) Insuficiencia miocárdica debida a E.A, E.M y pericarditis constrictiva

Fármaco nocividad:

- 1) Cefalea, nauseas y vómitos.
- 2) Mareos
- 3) Hipotensión severa
- 4) Taquicardia refleja
- 5) Sensación de calor
- 6) Enrojecimiento de la piel con prurito o sin el

Interacciones:

1. potencia el efecto hipotensor del: alcohol, antihipertensores y opiáceos, pudiendo provocar síncope.
2. asociado a sildenafil provoca hipotensión arterial
3. los fármacos que causan sequedad bucal disminuyen la efectividad de las tabletas.

Morfina

Origen y química: es un alcaloide del opio o adormidera. Su estructura química es la de un fenantreno, sus derivados semisintéticos son la metilmorfina, tebaína y la diacetilmorfina (heroína)

Vías de administración: oral, intravenosa y muscular. Atraviesa la barrera hematoencefálica.

Biodisponibilidad: por vía oral 25 %; aumenta cuando se administra por vía intravenosa.

Acción: analgésica; depresora del sistema nervioso central (actúa sobre los receptores μ); en el aparato cardiovascular, produce vasodilatación arteriovenoso por descarga de histamina. Produce hipotensión.

Distribución: el 33 % del fármaco se fija a proteínas plasmáticas.

Biotransformación: presenta primer paso hepático, combinándose con el ácido glucurónico; su metabolito (morfina-glucurónido) por vía general presenta a misma dosis de morfina, el doble de potencia. Presenta dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Vida media: adultos 2 a 3 horas.

Eliminación: se elimina por filtración glomerular como morfina-3-glucurónido. Se excreta el 90 % del total en el primer día.

Efectos adversos: depresión, náuseas, vómitos, mareos, hipotensión.

Dosis: 10-60 mg

Oxígeno

(Gas Terapéutico)

Elemento químico común en el aire atmosférico, en una proporción del 21 %. El oxígeno es una gran de gran difusibilidad del alveolo a la sangre (endotelio respiratorio).

Farmacodinamia: terapia de reemplazo o sustitución

La saturación de la hemoglobina por completo (100 % Hb) se disuelve en el plasma 2-3 ml de O₂/100 ml de sangre, de manera que se puede conseguir una concentración total de 22 ml del gas en 100 ml de sangre.

Farmacocineses

Vía de administración: inhalatoria

Absorción: rápidamente por vía inhalatoria o pulmonar a nivel de los alvéolos.

Distribución: Se transporta primordialmente en combinación química con la hemoglobina y, en menor grado, en solución física en el plasma.

Biotransformación: celular

Usos e indicaciones

- Corrección de la hipoxia (anoxia anóxica)
- El oxígeno como diluyente o gas transportador para la administración de otros vapores y gases (agentes anestésicos)
- Oxigenoterapia hiperbárica, mediante cámara de presión, en enfermedades por lesión gaseosa (enf. de descompresión, embolia de aire), también en mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa)
- Anoxia anémica más el tratamiento de su causa principal
- En la intoxicación con monóxido de carbono
- Anoxia histotóxica

Nocividad

En altas concentraciones, afecta a los tejidos. La inhalación de 100 % de oxígeno durante apenas seis a ocho horas disminuye la rapidez con que se desplaza el moco traqueal.

- Irritación traqueobronquial
- Sensación de opresión del tórax en solo 12 horas.
- Fibroplasia retrolenticular en neonatos que puede revertir o llevar a la ceguera.
- Estimula la formación de radicales libres
- Depresión del centro respiratorio.
- Es explosivo

Contraindicaciones: no existen.

Precaución en neonatos y en neumopatía obstructiva crónica.

Aminofilina (Teofilina y derivados)

Origen y química: alcaloides del grupo de las metilxantinas

Derivados: con mayor solubilidad y absorción

- Sales inestables = Teofilina; Etilenodiamina (aminofilina); menor dosis, reducen la velocidad de absorción, prolongando el efecto (derivados retard)
- Sales estables: Etamifilina

Acción: broncodilatadores.

En el aparato cardiovascular, son inotrópicos positivos útiles en la hipertensión pulmonar. En el sistema nervioso central, atraviesan la barrera hematoencefálica, a dosis bajas disminuyen el cansancio y aumenta la capacidad intelectual.

Mecanismo de acción: bloquea los receptores adenosínicos A₁ y A₂ a dosis terapéuticas. Sobre la musculatura lisa bronquial produce acción directa sobre los receptores A₂ (efecto broncodilatador)

Farmacocinesis:

Vías de administración: oral, se absorbe en forma completa; intravenosa, sólo pueden usarse sales hidrosolubles (aminofilina); intramuscular, no está indicado.

Biotransformación: se une en un 70 % a proteínas en plasma, su efecto máximo es a 30 a 45 minutos, su metabolización es el hígado en un 90 %. El 10 % se excreta por vía renal sin alteración.

Reacciones adversas medicamentosas: irritación gastrointestinal al comienzo del tratamiento, disminuyendo con el tratamiento o a la mitad de la dosis.

Efectos tóxicos: a dosis de 15 a 20 µg/dl

- náuseas y vómitos
- irritabilidad
- taquicardia

Teofilina y derivados en pacientes con insuficiencia cardiaca.

<i>Tratamiento agudo</i>	Dosis inicial	4.5 - 7 mg/kg	(teofilina)
		5,5 - 8 mg/kg	(aminofilina)
	Mantenimiento (adultos)	0,20 mg/kg/hora	(teofilina)
		0,25 mg/kg/hora	(aminofilina)
<i>Tratamiento crónico</i>	(adultos)	8 mg/kg/día	(teofilina)
		10 mg/kg/día	(aminofilina)

Bibliografía

- ❑ Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman & Gilman. Tomo 1. Novena edición 1996. Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.
- ❑ Tratado de Fisiología Médica. Guyton A. Octava edición 1992. Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.
- ❑ Fisiología Médica. Ganong W. 13° edición 1992. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
- ❑ Patología Humana. Kumar-Cotran-Robbins. Quinta edición 1995. Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.
- ❑ Medicina Interna. Farreras-Rozman. 14° edición 2000. Ediciones Harcourt, S.A.
- ❑ Formulario Terapéutico Nacional. Confederación Médica de la Rep. Argentina. Novena edición 2002. Ed. COMRA.
- ❑ Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad. Smith L.-Thier.S. Edición 1988. Editorial Médica Panamericana.