

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección “Problemas de Farmacoterapia” de la web de la Fundación Teófilo Hernando, y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.

## Antonio García García.

Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.



### 21- UN PACIENTE CON TOS SECA

Mayo de 2020

Un antiguo alumno de la Facultad de Medicina de la UAM, que hizo la especialidad de neurología, me comentó un caso curioso que le ocurrió mientras pasaba consulta.

Una enfermera de 58 años de edad acudió a su consulta enviada por su médico de familia, por un problema de cefalea persistente. Mientras que le hacía la anamnesis, el neurólogo notó que la enfermera tosía con persistencia. Al terminar la anamnesis neurológica se interesó por la tos, que era seca y la tenía desde hacía 6 meses. La enfermera había comentado el problema de la tos a su médico de familia, quien le envió a consulta de neumología. El neumólogo le hizo unas pruebas alérgicas pensando que la paciente padecía una afección pulmonar; pensó incluso, en un proceso asmático.

El neurólogo hizo a la enferma algo que en la consulta diaria se practica muy poco, una anamnesis farmacológica. Con el resultado de su investigación, envió a la enfermera a su médico de familia, con una carta en la que le explicaba su impresión acerca de la tos seca y le aconsejaba algunas medidas farmacológicas. ¿Podría predecir lo que averiguó el neurólogo?

### Respuesta

La tos seca persistente es el efecto adverso más común a los IECA (Inhibidores de la Enzima Conversiva de la Angiotensina). Al introducirse este grupo de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, el pionero de la serie, **captopril**, se utilizó a dosis elevadas que producían tos seca, improductiva, hasta en un 30% de los pacientes. Luego, con dosis más bajas, la frecuencia de este efecto adverso disminuyó considerablemente.

El efecto está unido a la inhibición de la ECA y a la probable acumulación de bradicinina en pulmón. Es pues, un efecto de grupo, compartido por **captopril**, **enalapril**, **trandolapril**, **ramipril**, **perindopril** o **lisinopril**. El médico de cabecera de nuestra paciente no olvidará nunca el contenido de la carta que le dirigió el doctor neurólogo: “es aconsejable, estimado colega y amigo, sustituir el IECA enalapril prescrito a su paciente, por otro antihipertensivo, por ejemplo, un antagonista de los receptores para la angiotensina II tipo losartán o irbesartán, que no producen tos.

*(Adaptado de “Casos Farmacoterápicos”)*

## 22- ESTATUS ASMÁTICO

Junio de 2020

Un día se presentó en el Servicio de Urgencias del Hospital de La Princesa de Madrid, un paciente de 44 años con un cuadro de agudización grave de su asma (estatus asmático). Presentaba taquipnea de 40 respiraciones por minuto, tiraje supraclavicular, disnea, cianosis, marcada hipoxemia e hipercapnia. El ECG señalaba la existencia de taquicardia supraventricular y la placa de tórax hiperinsuflación pulmonar, con una leucocitosis de 35.000.

Las pruebas del salbutamol y la metacolina fueron positivas: tras la inhalación del primero, un broncodilatador agonista de receptores beta-2 adrenérgicos, se observó un aumento del volumen espirado en el primer segundo (FEV1) del 25%; en el caso del segundo fármaco, un agonista muscarínico, se redujo aún más el FEV1.

Su historia de asma era de 14 años; durante esos años acudió a Urgencias alrededor de 5 veces por año. Las crisis se desencadenaban por ejercicio o alérgenos a gramíneas. Seguía mal el tratamiento, a base de cromoglicato disódico, budesonida en inhalación y salbutamol inhalado a demanda.

Con este historial el médico de Urgencias de La Princesa tildó el episodio agudo como uno más y decidió tratar al paciente con la idea de enviarlo a casa una vez controlado. Inició el tratamiento con 100% de O<sub>2</sub>, bolos intravenosos de corticosteroides y salbutamol intravenoso. Sin embargo, pasadas 3 horas la paciente no mejoraba y el incremento de su cianosis y disnea recomendaron la intubación y su urgente traslado a la UCI.

Resultó que el paciente había sido diagnosticado de hipertensión hacía 5 años y su médico le prescribió 20 mg/día de enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina. Quince días antes de su actual crisis asmática su médico observó que la presión arterial estaba mal controlada y decidió cambiar el enalapril por bisoprolol, un beta-bloqueante cardioselectivo. A los pocos días inició el cuadro agudo que le llevó al hospital.

Los bloqueantes no selectivos de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (tipo propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol) están formalmente contraindicados en el asma porque al bloquear los receptores beta-2 bronquiales dejan libre el dominio parasimpático que produce broncoconstricción vía

receptores muscarínicos (prueba de la metacolina antes mencionada).

El riesgo de broncoconstricción y precipitación de un ataque de asma es menor con los bloqueantes selectivos de los receptores beta-1 del tipo atenolol, metoprolol, esmolol, acebutolol, bisoprolol, betaxolol o nebivolol. Sin embargo esta selectividad es relativa ya que a dosis suficientes van a bloquear también los receptores beta-2 bronquiales, además de los beta-1 cardiacos; ello fue la causa de que el bisoprolol provocara nada menos que un del estatus asmático paciente. El paciente salvó su vida gracias al tratamiento intensivo que durante dos días le practicaron en la UCI.

Me recuerda este caso, presentado en un seminario conjunto de los Servicios de Neumología (profesor Julio Ancochea) y Farmacología Clínica, a los estudiantes de sexto curso de medicina de la UAM, el aforismo hipocrático "primum non nocere", lo primero no hacer daño. Con una receta, a veces podemos causar más daño que beneficio.

## Preguntas de estudio

22.1. La prueba del salbutamol consiste en observar si se produce una disminución del FEV1 en el diagnóstico del asma. (F)

Es falsa porque un beta-2 agonista como el salbutamol debe producir lo contrario, es decir, broncodilatación y aumento del FEV1.

22.2. La prueba de la metacolina consiste en detectar una disminución del FEV1 como criterio diagnóstico en el asma. (V)

Es verdadera porque la metacolina es un agonista muscarínico que produce broncoconstricción y, por ende, una disminución del FEV1.

22.3. Los beta-bloqueantes selectivos de receptores beta-1 son completamente seguros en el paciente asmático. (F)

Son ciertamente más seguros que los beta-bloqueantes no selectivos beta-1/beta-2. Pero a dosis suficientes pueden bloquear también los receptores beta-2 bronquiales y desencadenar una crisis asmática.

22.4. El cromoglicano disódico bloquea la liberación de histamina y prostaglandinas del mastocito;

por ello se utilizan en el tratamiento agudo de la crisis asmática. (F)

La primera parte de la pregunta es verdadera pero la segunda es falsa porque el cromoglicato disódico se utiliza como tratamiento de base del asma, para prevenir las crisis, no para tratarlas.

- 22.5. Los beta-bloqueantes no selectivos, tipo propranolol, están formalmente contraindicados en el asma. (V)

Es verdadera porque al bloquearse los receptores beta-2 bronquiales por el propranolol, deja el árbol bronquial bajo el dominio parasimpático, produciéndose así una broncoconstricción y un status asmático.

---

## 23-LIBERACIÓN CUÁNTICA DE ACETILCOLINA Y TOXINA BOTULÍNICA

Junio de 2020

Me hubiera gustado conocer personalmente a Sir Bernard Katz, un judío alemán emigrado al Reino Unido. Si que conocí personalmente a su colaborador el profesor Ricardo Miledi, un brillante científico mejicano. En el londinense "University College London" ambos dieron vida y fama al Departamento de Biofísica. Ello se debió al esclarecimiento de la liberación cuántica de acetilcolina desde las terminaciones nerviosas de la motoneurona al espacio sináptico de la placa motora. Actuando sobre un receptor nicotínico de la superficie del músculo estriado esquelético, la acetilcolina liberada tras el estímulo del nervio motor, genera un potencial de acción que al liberar calcio del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular voluntaria. Escribo este problema experimental con una pluma movida por decenas de músculos de mi mano, muñeca y antebrazo, orquestados todos por la corteza cerebral motora y la ejecutora de sus órdenes, la acetilcolina liberada en la placa motora.

En los años de 1950 y 1960 Katz y Miledi, Miledi y Katz publicaron una serie de artículos que generaron su hipótesis cuántica de la liberación por exocitosis de la acetilcolina en la placa motora, y su obligada dependencia del catión calcio. Son modélicos por su claridad expositiva y la elegancia de los experimentos

electrofisiológicos que les llevaron a la citada hipótesis que da título a este comentario. Aducían que las diminutas vesículas, transparentes al microscopio electrónico, golpeaban al azar la membrana de la terminación del axón motor; cuando un sitio activo de la vesícula reconocía a otro de la membrana plasmática, se fusionaban y se producía un poro por el que se vertía acetilcolina al espacio sináptico para consumir su potente acción contráctil en el músculo. Esos dos puntitos o sitios activos se identificarían décadas después como un conjunto de proteínas que se dieron en llamar maquinaria de la exocitosis: sinaptobrevina y sinaptotagmina en la membrana de la vesícula, syntaxina y SNAP-25 en el axolema (simplificando al máximo, pues la maquinaria es mucho más compleja).

La toxina botulínica es una endopeptidasa; uno de sus fragmentos activos hidroliza la sinaptobrevina (la proteína ubicada en la membrana de la vesícula), y el otro la SNAP-25 (ubicadas en la membrana presináptica); así se inhibe la liberación cuántica de acetilcolina en la placa motora y por ende, la contracción muscular. Ello ha dado lugar al uso clínico frecuente de la toxina obviamente administrada por vía tópica, dada su enorme toxicidad que si se difunde sistémicamente podría dar lugar a la parálisis del diafragma, y los músculos respiratorios, causando la muerte.

En el año 2.000 comentaba en la revista "Noticias Médicas" las crecientes indicaciones de la toxina botulínica (TxB). Decía también que, en el Hospital Pediátrico Sottish Rite, de Dallas, EEUU, Mauricio Delgado utilizaba la TxB para corregir el pie zambo bilateral en niños. También Mauro Porta curaba a sus pacientes con hipo refractario a otros tratamientos, inyectando la toxina en el diafragma.

Más llamativo, si cabe, fue el doble estudio de Anna Rita Bentivoglio, una neuróloga de la Universidad Católica de Roma. Inyectó TxB en el esfínter anal interno en pacientes con fisura anal y a los 2 meses, el 87% de los pacientes estaban asintomáticos y en el 73% se había producido la cicatrización. También hizo otro llamativo experimento en 50 pacientes que sufrían estreñimiento crónico que acompaña a otras enfermedades, particularmente el parkinson. Inyectó localmente TxB para relajar los músculos del canal anal, logrando que todos los pacientes regularizaran su hábito intestinal.

Por otra parte en Ontario, Canadá, Marvin Schwartz inyectó localmente 150 unidades de toxina botulínica en la articulación témporo-mandibular de 50 pacientes con afecciones graves de la misma; tenían dificultad para

hablar y comer, dolor e insomnio. A los 2 meses encontró una mejoría del dolor en el 86% de los pacientes, así como en la apertura de la boca y la masticación.

Otra curiosa indicación es la hiperhidrosis, que afecta al 0,5% de la población. En el Hospital Clínico Universitario de Viena, Petra Schnider y Ecaterina Moraru practicaron múltiples inyecciones de TxB en la palma de la mano y dedos de 19 pacientes y en la axila de otros 32 que padecían sudoración profusa e incoercible.

La hiperhidrosis axilar desapareció durante 6 meses y la palmar durante 4 meses.

El estrabismo infantil, la distonía cervical, la migraña grave, la acalasia y otras varias alteraciones musculares son otras indicaciones de la TxB que han cuajado.

#### Preguntas de estudio

23.1. La toxina botulínica (TxB) inhibe la liberación de acetilcolina en la placa motora. (V)

Es verdadera, según se describe en el texto.

23.2. Está contraindicada en distonías cervicales. (F)

Falsa, pues administrada localmente en los músculos del cuello mitiga dichas alteraciones de la contracción muscular.

23.3. Puede administrarse iv en pequeñas dosis y muy lentamente. (F)

Es falsa porque su potencia tóxica es tal que puede producir fatalmente la parálisis de los músculos respiratorios.

23.4. Está indicada en el estreñimiento crónico que acompaña a varias enfermedades, particularmente la enfermedad de Parkinson. (V)

Es verdadera pues inyectada localmente relaja los músculos del canal anal, facilitando la evacuación.

23.5. Está indicada en el tratamiento del estrabismo infantil. (V).

Es cierta porque inyectada localmente en los músculos oculares de un lado se tiende a corregir el estrabismo.

## 24-POLICÁPSULA PARA LA HIPERTENSIÓN

Julio de 2020

Hay un gran número de enfermedades crónicas que se tratan mejor con una combinación de medicamentos. Tal es el caso del sida, el cáncer, la insuficiencia cardíaca, el Crohn o la hipertensión que nos ocupa. Para la hipertensión leve-moderada existen grageas que combinan enalapril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, IECA) con hidroclorotiazida (un diurético triazídico); o un beta-bloqueante con un vasodilatador; y otras múltiples parejas de fármacos con mecanismos de acción complementarios, aditivos o sinérgicos. Existen también asociaciones de fármacos antihipertensivos en un solo comprimido por ejemplo, amlodipino (un calcio antagonista), valsartán (un inhibidor de los receptores de angiotensina II) e hidroclorotiazida.

El problema de los fármacos antihipertensivos son las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que debilitan la adhesión al tratamiento en pacientes que sufren una enfermedad asintomática, antes de que cristalicen las secuelas patológicas cardiovasculares inherentes a un estado hipertensivo crónico.

Un ensayo clínico sugerente, aunque solo incluyera 20 pacientes, investigó la hipótesis de que la asociación de cuatro fármacos antihipertensivos, con un cuarto de sus dosis estándares, administrados en una cápsula, serían eficaces y más seguros para llevar los valores de presión arterial a sus niveles normales. Los fármacos en cuestión y sus dosis, fueron los siguientes: irbesartan 37,5 mg, amlodipino 1,25 mg, hidroclorotiazida 6,25 mg y atenolol 12,5 mg. Los investigadores de este estudio (Clara K. Chow y col, Lancet, 2017; 389: 1035-1042) encontraron que la cuadracápsula descendía la presión arterial por debajo de los 140/90 mmHg tras 1 mes de tratamiento, en el 100% de los pacientes; sin embargo, en los pacientes tratados con placebo, la presión arterial descendió en solo el 33% de los pacientes.

#### Preguntas de estudio

24.1. La presión arterial elevada es un factor de riesgo cardiovascular que, aunque lejano, es preciso tratar farmacológicamente. (V)

Es verdadera, pues las consecuencias de patologías cardiovasculares a medio-largo plazo son muy relevantes.

24.2. En dosis estándares, las medicaciones antihipertensivas producen efectos adversos que inducen a los pacientes a su abandono. (V)

Es verdadera porque las RAM son numerosas (impotencia, hipotensión, bradicardia, cansancio, mareos...).

24.3. Los cuatro fármacos incluidos en la policápsula tienen mecanismos de acción similares, a las bajas dosis utilizadas. (F)

Es falsa porque sus mecanismos de acción no dependen de la dosis y, además, son distintos.

24.4. La reducción a un cuarto de la dosis habitual de cada fármaco no resulta eficaz para tratar la hipertensión. (F)

Es falsa porque en el ensayo clínico comentado se encontró que si era eficaz la citada combinación de fármacos con dosis reducidas.

24.5. Los 4 medicamentos incluidos en la policápsula antihipertensiva pertenecen a los siguientes grupos farmacológicos; irbesartan, inhibidor de los receptores para angiotensina II; amlodipino, calcio-antagonista; hidroclorotiazida, diurético tiazídico; atenolol, beta-bloqueante cardioselectivo. (V)

Es verdadera porque si que pertenecen a los grupos farmacológicos mencionados.

El neurólogo comprobó la dificultad en hablar conforme la paciente relataba su historia. También observó debilidad de los músculos periorbitarios y una ligera ptosis palpebral derecha. Aparte de estos hallazgos la exploración física fue completamente normal.

Se realizó un test diagnóstico consistente en la inyección intravenosa de edrofonio, la cual revirtió el problema del lenguaje y la ptosis palpebral en unos segundos.

Preguntas de estudio

25.1. En función de los síntomas descritos y el resultado del test del edrofonio ¿cuál es el diagnóstico más probable?

Miastemia gravis, una enfermedad autoinmune neuromuscular que produce anticuerpos contra el receptor nicotínico de la placa motora, generando debilidad y fatigabilidad del músculo estriado, con episodios de exacerbaciones y remisiones.

25.2. ¿Por qué se escogió edrofonio para el diagnóstico y no otro fármaco de acción similar?

Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, que se elimina rápidamente por el riñón, pues posee en su molécula un amonio cuaternario. En consecuencia, su efecto se revierte con rapidez después de la prueba.

25.3. Una vez diagnosticada la paciente ¿qué tratamiento farmacológico le parecería adecuado?

Se trata con inhibidores de acetilcolinesterasa tipo piridostigmina, ambenonio o neostigmina; al inhibir la enzima aumenta la acetilcolina en la placa motora y por ende, la fuerza de la contracción muscular.

25.4. ¿Cuál es el mecanismo de acción del fármaco seleccionado?

Los fármacos mencionados en la pregunta anterior (piridostigmina, neostigmina, ambenonio) inhiben la enzima acetilcolinesterasa, que degrada la acetilcolina, aumentando así los niveles del neurotransmisor en la unión neuroefectora muscular.

## 25-LA PRUEBA DEL EDROFONIO

Julio de 2020

LDS es una estudiante de 22 años que presentó en un principio dificultades para pronunciar la letra "s" que se acentuaba cuando hablaba un cierto tiempo. Con posterioridad notó también dificultad para pronunciar otras sílabas. Hace dos meses obtuvo un nuevo trabajo que le exigía un mayor esfuerzo visual y al finalizar el día empezó a experimentar visión doble. Por entonces, comenzó a sentir cierta dificultad para tragar. Ante estos hechos LDS consultó al médico de familia que la prescribió diazepam (Valium) y la remitió al neurólogo.

- 25.5. ¿Qué pauta terapéutica recomendaría teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de los posibles fármacos que podría utilizar?

La piridostigmina se presenta en comprimidos de liberación controlada, que contienen 180 mg del fármaco: 60 mg se liberan inmediatamente y el resto a lo largo de varias horas.

- 25.6. LDS comienza su tratamiento y el segundo día, 15 minutos después de haber tomado su medicación, experimenta fuertes molestias abdominales; al levantarse sufre un desvanecimiento encontrándose en el suelo con un cuadro de sudoración, pulso de 45 latidos/min y respiración rápida superficial. ¿A qué es debido? ¿Cómo la trataría? ¿habría alguna forma de prevenirlo?

Este cuadro se debe a una estimulación colinérgica de índole muscarínica, por la excesiva acumulación de acetilcolina. Se trata con atropina y otros anticolinérgicos.