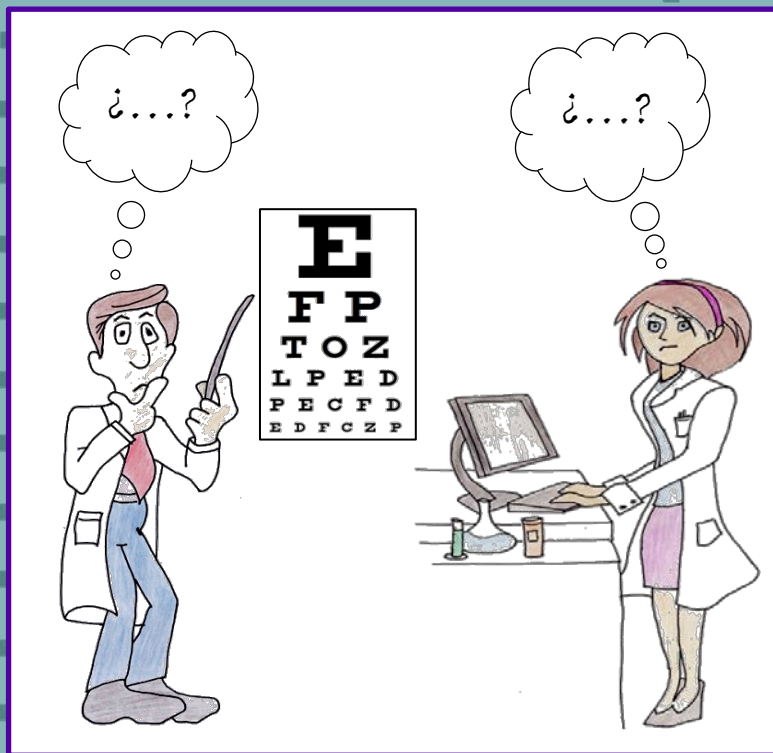


MANUAL DE CASOS PRÁCTICOS

GRADO EN FARMACIA
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



Título: Manual de casos prácticos: Grado de Farmacia y Grado de Óptica y Optometría

La elaboración de este Manual de Casos prácticos ha sido financiada por el *II Plan Propio de Docencia* de la Universidad de Sevilla, Convocatoria de Ayudas de Innovación y Mejora Docente. Convocatoria 2013-2014. (Ref. 1.10).

El contenido de los Casos prácticos es responsabilidad de sus respectivos autores.

Coordinación/Edición: Prof. Dra. María José Peral Rubio
Vicedecana de Estudiantes, Calidad e Innovación Docente
Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

Co-Edición: Prof. Dra. Julia Morales González
Directora de Investigación e Innovación Docente
Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España
<http://www.farmacia.us.es>
Decano: Prof. Dr. José Manuel Vega Pérez

1ª Edición
Sevilla, 20 de Febrero de 2015

ISBN: 978-84-606-6034-7

Los **AUTORES** de este Manual son Profesores y Alumnos de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, España.

Álvarez de Sotomayor Paz, María
Álvarez Fuentes, Josefa
Ariza Astolfi, Concepción
Asencio Álvarez, Julio
Ballesteros Magaña, Juan José
Bautista Palomas, Juan D.
Bautista Llamas, María José
Béjar Prado, Luis María
Benito Hernández, Elena María
Callejón Fernández, Raquel María
Callejón Fernández, Rocío
Cano Rodríguez, Mercedes
Casas Delgado, Marta
Castaño Navarro, Angélica
Caviedes Formento, Miguel Ángel
Cutillas Barrios, Cristina
De Rojas Álvarez, Manuel
Durán Lobato, M. Matilde
Escudero Gilete, María Luisa
Espinosa Oliva, Ana
Ferrero Rodríguez, Carmen
García Romera, Marta
Giráldez Pérez, Rosa
González-Miret Martín, María Lourdes
Grueso Molina, Elia
Heredia Mira, Francisco José
Herrera Carmona, Antonio José
Villegas Lama, Isabel

Iglesias Guerra, Fernando
Marín López, Juan José
Márquez de Aracena del Cid, Rafael
Martín Banderas, Lucía
Martínez de Pablos, Rocío
Mate Barrero, Alfonso
Meléndez Martínez, Antonio Jesús
Millán Jiménez, Mónica
Monedero Perales, María del Carmen
Morales Gómez, Lourdes
Morales González, Julia
Muñoz Fernández, Purificación
Peral Rubio, María José
Pérez Guerrero, Concepción
Ramos Carrillo, Antonio
Revilla Torres, Elisa
Ruiz de la Haba, Rafael
Sánchez-Porro Álvarez, Cristina
Santa María Pérez, Consuelo
Sousa Martín, Arturo
Úbeda Ontiveros, José Manuel
Vega Holm, Margarita
Vega Pérez, José Manuel
Venero Recio, José Luis
Ventosa Ucero, Antonio
Vicario Romero, Isabel

ÍNDICE

Casos prácticos del Grado en Farmacia:	I
Alerta sanitaria por biotoxinas marinas en playas andaluzas	1
Alteraciones en la piel. Melanoma	10
Anemia y farmacia: un binomio unido por la norma	16
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Formulación y cinética de liberación	22
Cáncer de mama: epidemiología, prevención y tratamiento	29
Depresión atípica y toma de alimentos: interacción medicamento- alimento	39
Diagnóstico y tratamiento de un caso de fiebre botonosa mediterránea. Profilaxis	45
Estamos secos... ¿podríamos consumir el agua del pozo?	52
Estilo de vida y enfermedades crónicas	58
Gestión de stocks: caso práctico compra de protectores solares	62
Insuficiencia cardíaca: Fisiopatología, tratamiento y seguimiento farmacoterapéutico	68
Insuficiencia renal: corrección de posología	77
La leche me sienta mal, ¿puedo tomar yogurt?	82
“La nohecita japonesa” el consumo de pescado es sano y saludable.....y debe ser seguro	89
Obesidad: sobrepeso y dietas	95
Obtención y formulaciones de una proteína recombinante	106
Posible hipoglucemia secundaria a nefropatía diabética y acumulación de antidiabéticos orales	112
Riesgos en la práctica deportiva extrema	124
Síndrome metabólico	132
Toxiinfección alimentaria. El día después de la boda	137
Tratamiento en niños con talla baja de significado patológico	143
¿Un catarro otoñal interminable?	150
Un caso de asma: estudio en profundidad de la enfermedad	158
Casos prácticos del Grado en Óptica y Optometría:	II
Infección corneal y lentes de contacto	169
Ojo seco y lentes de contacto	174
¿Podría usar lentillas mi niña?	179
Índice de asignaturas	III
Índice de autores	V

CASOS PRÁCTICOS DEL GRADO EN FARMACIA

ALERTA SANITARIA POR BIOTOXINAS MARINAS EN PLAYAS ANDALUZAS

Asignaturas implicadas: Botánica Farmacéutica; Sanidad Ambiental.

Autores: A. Sousa Martín, J. Morales González, J. J. Marín López.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Reconocer brotes relacionados con biotoxinas marinas.
- Conocer los principales taxones y biotoxinas marinas con mayor riesgo para la salud pública en Andalucía.
- Conocer los síntomas habituales asociados a dichos episodios tóxicos así como los riesgos para la salud alimentaria.
- Conocer las principales redes de alerta y bases de datos científicas en el ámbito nacional y mundial.
- Conocer la legislación sanitaria y las medidas preventivas de Salud Pública a tomar ante un riesgo por biotoxinas marinas.
- Saber actuar en relación con estos brotes, tanto como técnico de salud pública en el ámbito municipal y/o autonómico y en las Oficinas de Farmacia.

PLANTEAMIENTO

El 8 de agosto de 2010 en un pueblo costero de Málaga de 76.000 habitantes, situado a 8 km de Fuengirola, 39 personas requirieron cuidados sanitarios motivados por un cuadro clínico leve caracterizado por disnea, tos, dolor de cabeza, conjuntivitis y ocasionalmente, irritaciones en la piel tras bañarse en la playa. Los síntomas comenzaron a aparecer a partir de las 3 horas después de estar en la playa. La mayoría de los afectados, sin embargo, no entraron en contacto con el agua marina ni se bañaron, sólo trabajaban en los chiringuitos de la playa, servicios de limpieza o tomaban el sol. Incluso algunos no llegaron a visitar la zona intermareal, aunque vivían en apartamentos situados en primera línea de playa.

Los servicios de Protección Civil y Policía Municipal comunicaron la situación al Servicio de Salud Pública del Distrito Sanitario Costa del Sol, que activó la sección de Salud Ambiental e inició el protocolo de control y prevención. Tras las primeras averiguaciones se descartaron las siguientes hipótesis: aplicación de fitosanitarios, movimientos de tierras de obras próximas a la playa, eventos de contaminación atmosférica y reposición de arena de playa en mal estado. Tras consultar a la delegación del Servicio Meteorológico (AEMET), los datos meteorológicos

mostraron una alta presión atmosférica, temperaturas elevadas y estancamiento del aire con vientos flojos que imposibilitaban la llegada de contaminantes procedentes de las industrias más próximas.

Tras una entrevista personal a algunos de los afectados y una visita a la playa, se constató que no había decoloraciones intensas en el agua del mar, ni había adquirido una coloración rojiza (“marea roja”), sólo aparecía una ligera espuma blanquecina. Algunos organismos marinos mostraban síntomas de estrés o mortalidad y en algunas zonas sobre las rocas se observó una tenue película oscura. En la misma entrevista la mayoría de los afectados afirmó no haber ingerido en las últimas 24 horas grandes cantidades de bivalvos, crustáceos o peces ni mostraron alteraciones gastrointestinales.

A título orientativo en la Tabla 1 se recogen algunas de las biotoxinas y organismos más frecuentes y perjudiciales para la salud humana en las costas de Andalucía. Las especies y la probabilidad de implicación en episodios de toxicidad en moluscos se han tomado de los resultados del plan de seguimiento de la Consejería de Agricultura y Pesca de la Junta de Andalucía (Laboratorio de Control de calidad de los Recursos Pesqueros) para los años 2007 y 2008 [1]. También se incluye la probabilidad de aparición de muestras tóxicas en el litoral Atlántico y Mediterráneo andaluz [1]. Las toxinas implicadas, sus manifestaciones clínicas, síndromes y vías de intoxicación se han tomado de diferentes informes técnicos y de la literatura científica sobre la materia [2-6].

PREGUNTAS

1. ¿Qué hipótesis plantearía para explicar la situación descrita? ¿Qué vinculación podría tener con la proximidad del mar?
2. ¿Es seguro cocinar el pescado y los mariscos capturados en la zona o podría generarse algún riesgo alimentario?
3. ¿Qué agentes biológicos son más probables que sean responsables de dichos síntomas? Indique grupo taxonómico, nombre científico de las especies y toxinas implicadas.
4. ¿Qué normativa contempla la proliferación de biotoxinas marinas como indicador de la calidad del agua y qué valores guías establece?
5. ¿Cuáles serían los objetivos de un programa de seguimiento de estas biotoxinas marinas? ¿En base a qué parámetros realizaría la valoración del riesgo de baño en aguas con floraciones de este tipo de algas?
6. ¿Qué procedimiento de muestreo utilizaría para realizar un estudio sobre la evolución en la densidad y composición en microalgas presentes en un agua de baño?

Tabla 1. Principales síntomas, síndromes, toxinas y taxones relacionados con las biotoxinas marinas en Andalucía.

Clase	Especie	Probab. Atlántico	Probab. Mediterr.	Implicación en toxicidad por ingestión de moluscos	Toxinas	Síndrome	Vía de intoxicación	Síntomas
Bacillariophyceae (diatomeas)	<i>Pseudo-nitzschia</i> spp.	80 %	82 %	100 % según la especie	Ácido domoico e isómeros	Intoxicación Amnésica (ASP)	Ingesta de mariscos (o posiblemente peces)	Gastroenteritis, afecciones neurológicas, y en casos graves pérdida permanente de memoria a corto plazo (amnesia), coma y muerte
Chysophyceae (silicoflageladas)	<i>Distephanus speculum</i> (= <i>Dictyocha speculum</i>)	2 %	2 %	Nula	Toxicidad insuficientemente conocida. Potencialmente letal para peces	-	-	Su esqueleto silicio puede irritar branquias y tiene también un posible efecto tóxico
Dinophyceae (dinoflageladas)	<i>Dinophysis acuminata</i>	70 %	33 %	Alta probabilidad	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Dinophysis caudata</i>	50 %	44 %	Baja probabilidad	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Dinophysis fortii</i>	3 %	4 %	Baja probabilidad	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Dinophysis acuta</i>	32 %	6 %	Alta probabilidad	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Dinophysis diegensis</i>	6 %	5 %	Nula	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Dinophysis dens</i>	16 %	1 %	Baja probabilidad	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Dinophysis rotundata</i>	19 %	5 %	Nula	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Dinophysis rapa</i> , <i>Dinophysis tripos</i> , <i>Dinophysis mitra</i> , <i>Dinophysis sacculus</i>	≤ 1 %	≤ 6 %	Nula	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda
	<i>Prorocentrum lima</i>	1 %	3 %	Baja probabilidad	Ácido okadaico y relacionados	Intoxicación diarreica (DSP)	Ingesta de marisco	Gastroenteritis aguda

Tabla 1. Principales síntomas, síndromes, toxinas y taxones relacionados con las biotoxinas marinas en Andalucía (continuación).

Clase	Especie	Probab. Atlántico	Probab. Mediterr.	Implicación en toxicidad por ingestión de moluscos	Toxinas	Síndrome	Vía de intoxicación	Síntomas
Dinophyceae (dinoflageladas)	<i>Gymnodinium catenatum</i>	1 %	18 %	Alta probabilidad	Saxitoxina, Gonyautoxina y Neosaxitoxina	Intoxicación paralizante (PSP)	Ingesta de marisco	Parestesia aguda y otras afecciones neurológicas que pueden progresar rápidamente hacia dificultad respiratoria, parálisis muscular y muerte
	<i>Alexandrium</i> spp.	18 %	5 %	Nula	Saxitoxina, Gonyautoxina y Neosaxitoxina	Intoxicación paralizante (PSP)	Ingesta de marisco	Parestesia aguda y otras afecciones neurológicas que pueden progresar rápidamente hacia dificultad respiratoria, parálisis muscular y muerte
	<i>Alexandrium minutum</i>	-	1 %	Nula	Saxitoxina, Gonyautoxina y Neosaxitoxina	Intoxicación paralizante (PSP)	Ingesta de marisco	Parestesia aguda y otras afecciones neurológicas que pueden progresar rápidamente hacia dificultad respiratoria, parálisis muscular y muerte
	<i>Ostreopsis</i> spp.	1 %	8 %	Baja la probabilidad	Palitoxina (PLTX) y análogos (ostreocina, etc.)	Daños en la salud humana y tóxica para la fauna marina	Contacto con el agua o inhalación de las gotas de agua marinas transportadas por el viento	Dificultades respiratorias, tos, conjuntivitis, estornudos y más ocasionalmente fiebre, vómitos y dermatitis
	<i>Lingulodinium polyedrum</i>	17 %	5 %	Nula	Yesotoxinas (YTX)	Similar a la PSP	-	Similar a la PSP. Puede llevar aparejado fenómenos de bioluminiscencia en el agua
	<i>Protoceratium reticulatum</i>	16 %	3 %	Nula	Yesotoxinas (YTX)	Similar a la PSP	-	Similar a la PSP
	<i>Prorocentrum emarginatum</i>	1 %	2 %	Nula	Toxicidad insuficientemente conocida	-	-	-

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández R, Mamán, L, Jaén D, Díaz CF, Jurado JA, Czerwinski I, Márquez I. Resultados del seguimiento de fitoplancton tóxico e las zonas de producción de Andalucía en los años 2007 y 2008. En: Gilabert J. 2008. Avances y tendencias en fitoplancton tóxico y biotoxinas: actas de la IX Reunión Ibérica sobre Fitoplancton Tóxico y Biotoxinas.
2. Anderson DM, Andersen,P, Bricelj VM, Cullen JJ, Rensel JEJ. Monitoring and management strategies for harmful algal blooms in coastal waters. UNESCO, 2001.
3. Camp J. et al. Grupo de trabajo sobre seguimiento de fitoplancton y actualización de especies tóxicas y nocivas del litoral Ibérico. En: Consejería de Agricultura y Pesca. 2000. Actas VI Reunión Ibérica sobre fitoplancton tóxico y biotoxina.
4. Gámez J, Padilla A. Intervención en salud pública relacionada con la proliferación de microalgas tóxicas en una playa de Mijas (Málaga; España). Observatorio Medioambiental. 2012, 15:163-73
5. Bouza N, Aboal M. Fitoplancton potencialmente tóxico en la costa Sur de murcia (SO Mar Mediterráneo). En: Gilabert J. 2008. Avances y tendencias en fitoplancton tóxico y biotoxinas: actas de la IX Reunión Ibérica sobre Fitoplancton Tóxico y Biotoxinas.
6. Reguera B. Biología, autoecología y toxínología de las principales especies del género *Dinophysis* asociadas a episodios de Intoxicación Diarreogénica por bivalvos (DSP). Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, 2003.
7. Ponce S. La Marea Roja: una amenaza en el mar de Cortés. Revista de la Universidad de Sonora. 2008. 20:18-20.
8. Horner RA, Garrison DL, Plumley FG. Harmful algal blooms and red tide problems on the U. S. west coast. *Limnology and Oceanography*. 1997, 42:1076-88.
9. Graneli E, Turner JT. *Ecology of harmful algae*. Springer, 2006.
10. Van Egmond HP, Van Apeldoorn ME, Speijers GJA. *Biotoxinas marinas*. FAO, 2005.
11. Landsberg JH. The effects of harmful algal blooms on aquatic organisms. *Reviews in Fisheries Science*. 2002, 10:113-390.
12. INTECMAR (Instituto Tecnológico para el Control del Medio Marino de Galicia) <http://www.intecmar.org/informacion/biotoxinas/Evolucion/Default.aspx?sm=a6>
13. CDC (Centres for Disease Control and Prevention) <http://www.cdc.gov/nceh/hsb/hab/default.htm#redtide>

14. NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration) <http://coastalscience.noaa.gov/research/habs/default>
15. Instituto de Salud Pública (Chile) <http://www.ispch.cl/informes-programa-marea-roja-2002-2009>.
16. AlgaeBase <http://www.algaebase.org/about/>
17. Aguilera A. El proyecto "Harmful Algae Event Data Base" (HAEDAT). En: Consejería de Agricultura y Pesca. 2000. Actas VI Reunión Ibérica sobre fitoplancton tóxico y biotoxina.
18. López-Rodas V, Maneiro E, Martínez J, Navarro M, Costas E. Harmful algal blooms, red tides and human health: Diarrhetic shellfish poisoning and colorectal cancer. *Anales Real Academia Nacional de Farmacia*. 2006, 72: 391-408.
19. Barroso P, de la Puerta PR, Parrón, T, Marín P, Guillén J. Brote con síntomas respiratorios en la provincia de Almería por una posible exposición a microalgas tóxicas. *Gaceta sanitaria*. 2008, 22:578-584.
20. Di Girolamo I, Fattorusso E, Funari E, Gramaccioni L, Grillo C, Icardi G, Mattei D, Poletti R, Scardala S, Testai E. Linee guida-gestione del rischio associato alle Fioriture di *Ostreopsis ovata* nelle coste italiane. Consiglio Superiore di Sanità-Ministero della Salute, 2007.

SOLUCIÓN

1. Todos los datos apuntan hacia la presencia de biotoxinas marinas. Estas biotoxinas aparecen como consecuencia de un incremento exponencial en el número de células de microalgas en el agua. En sentido amplio, el término Floraciones Algales Nocivas (FAN) o en inglés Harmful Algal Blooms (HABs) ha sido utilizado para designar las apariciones de un grupo heterogéneo de microorganismos que son percibidas como dañinas por el hombre por sus efectos adversos en la salud humana, las explotaciones de acuicultura, actividades turísticas en zonas costeras y en las poblaciones naturales de organismos marinos. Estas algas, generalmente unicelulares, producen potentes venenos o toxinas con propiedades hemolíticas o neurotóxicas, que liberan al medio y causan mortandades de peces y otros organismos marinos.

En algunos caso estas Floraciones Algales Nocivas (FAN, a partir de ahora) conllevan un cambio en la tonalidad del agua del mar, virando hacia el rojo. Es por ello que tradicionalmente se han denominado "Mareas Rojas", "Purgas del Mar" o "Hematotalaxia" [7, 8]. Sin embargo este concepto es equívoco, ya que no todas las floraciones algales nocivas son rojas. A veces pueden tener otros colores (rojo-anaranjado, marrón-verdoso, marrón-rojizo, chocolate-marrón) o incluso ser incoloras. Tampoco son siempre tóxicas. Algunas microalgas producen toxinas tan potentes que podrían resultar dañinas incluso sin alcanzar

concentraciones celulares que modifiquen el color del agua marina (serían suficientes unos pocos cientos o miles de células/litro para que los mariscos adquieran niveles de toxinas que sobrepasan los límites legales establecidos como nivel de regulación). Por otro lado también puede ocurrir que estos taxones produzcan llamativos fenómenos de bioluminiscencia como ocurre en algunas algas dinoflageladas. Una buena revisión sobre las FAN se puede consultar en [9].

2. No. En este caso concreto las toxinas no han llegado al hombre por la cadena alimentaria sino a través de algas unicelulares o sus toxinas que se dispersan en microgotas procedentes del spray marino. En el caso de que fueran otras toxinas (ASP, DSP, PSP, etc.), que hubieran pasado a la cadena alimentaria a través del consumo de mariscos, no se podrían consumir aunque se sometieran a altas temperaturas. En general la cocción y otros procesos similares pueden reducir la concentración de toxinas como PSP pero no elimina el peligro de intoxicación [10].

3. Los síntomas, posibles vías de intoxicación y la localización mediterránea del brote evidencian que el agente causal es *Ostreopsis* (concretamente *Ostreopsis ovata*). Este dinoflagelado produce un síndrome respiratorio (a veces acompañado de fiebres y afección en la piel por contacto), como consecuencia de la Palitoxina (PLTX) y otros análogos (ver Tabla 1). En general las FAN corresponden sobre todo con algas Dinoflageladas y diatomeas pero también con algas microscópicas de Chrysophyceae (silicoflageladas), Haptophyta (o Prymnesiophyta), Chloromonadophyceae (o Raphidophyceae) y Cyanophyceae [2 y 11]. Las diferentes especies son portadoras de distintas toxinas. Las más frecuentes son las ASP (Amnesic shellfish poisoning o Intoxicación Amnésica), DSP (Diarrhetic shellfish poisoning o Intoxicación diarreica) y PSP (Paralytic shellfish poisoning o Intoxicación paralizante), que pasan al hombre a través de la cadena alimentaria debido a la ingesta de moluscos, crustáceos o peces (incrementando paulatinamente la concentraciones de toxinas por bioacumulación). La Tabla 1 recoge las toxinas y especies más frecuentes en Andalucía.

Una revisión más exhaustiva de las toxinas implicadas y su distribución en diferentes países del mundo se puede consultar en los informes de la FAO [10]. Un listado completo de las especies implicadas a escala mundial se puede consultar en [11]. En Galicia INTECMAR (Instituto Tecnológico para el Control del Medio Marino de Galicia) realiza un seguimiento continuo de especies tóxicas así como de las restricciones y períodos de vedas de mariscos por eventos tóxicos [12]. Lo mismo se puede decir de otras CC. AA. como Andalucía, u otros países como en Estados Unidos el CDC (Centres for Disease Control and Prevention) [13] y la NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration) [14], Chile (Instituto de Salud Pública) [15], México o Italia. También existen bases de datos a escala mundial donde revisar los nombres de

las especies y sus características botánicas como AlgaeBase [16] o la distribución geográfica de los brotes en Harmful Algae Event Data Base (HAEDAT) [17].

4. La relativa a la calidad de las aguas de baño: RD 1341/2007 (traspone la Directiva europea 2006/7/CE). Esta normativa establece que la autoridad sanitaria evaluará los riesgos para la salud y adoptará inmediatamente medidas de gestión adecuadas cuando se determine o presuma la existencia de un riesgo para la salud pública. No incluye referencia alguna ni a valores paramétricos de toxinas marinas ni a densidades de microalgas. No existe, por tanto, una base legal que permita realizar una valoración del agua de baño en relación a estos factores en este caso concreto.

Para realizar una evaluación acerca de los riesgos para la salud humana podría hacerse una revisión de la literatura científica para conocer los resultados de otros estudios. En el caso concreto de otras toxinas que se adquieren por vía alimentaria (bioacumulación en la cadena trófica) las concentraciones permitidas varían según los países o CC.AA. Una revisión de ellos se puede consultar en [2, 6, 10]. Estas concentraciones de ellas se muestran en la Figura 1:

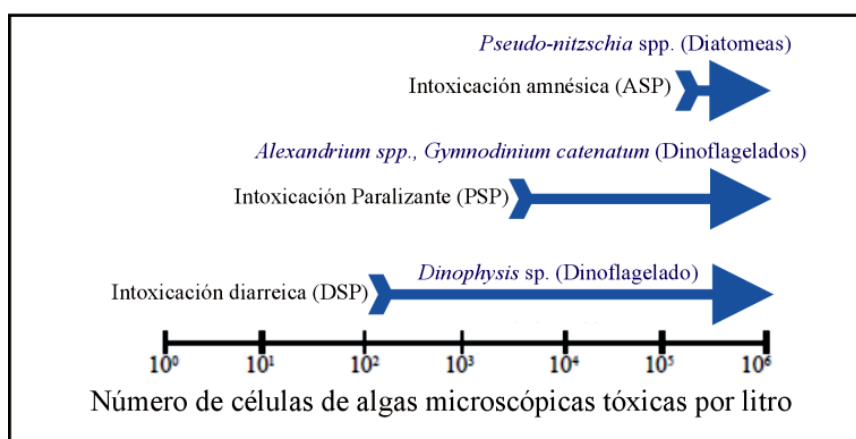


Figura 1. Rango de concentraciones celulares de algas microscópicas planctónicas dentro de las cuales se manifiesta la presencia de toxinas en bivalvos sin implicar necesariamente cambios en el color del agua. Modificado a partir de [6].

Recientes estudios evidencian también una probable correlación entre el incremento de cáncer colorectal y la concentración de algunas biotoxinas marinas (como la DSP) dentro de los márgenes que establece la normativa vigente [18]. Efectivamente la legislación europea permite 0.16 microgramos de toxina DSP por gramo de carne (Decisión 2002/225/CE), por ello algunos autores consideran que los límites legales de las concentraciones residuales de estas toxinas deben de tender a cero [18].

5. Objetivos de un programa de seguimiento de biotoxinas marinas:

Proteger la salud pública mediante sistemas de control de toxinas en aquellos productos destinados al consumo humano. Enlaces para las bases de datos y programas de seguimiento en España y en el resto del mundo se puede ver en la pregunta anterior.

Proteger los cultivos de productos destinados al consumo humano (moluscos bivalvos, peces, etc.). Al respecto se pueden establecer vedas a la venta y consumo de estos productos provenientes de las zonas afectadas por floraciones algales nocivas. Se pueden consultar por ejemplo en [12].

Diseñar estrategias de estudio y alerta que detecten el inicio, duración y desaparición de los episodios.

Los parámetros a valorar en relación al riesgo del baño por Floraciones Algales Nocivas incluirían:

- Evolución de los recuentos celulares de los taxones tóxicos.
- Evolución de la densidad celular y de la concentración de las toxinas implicadas.
- Evolución de la frecuencia de los síndromes producidos en los bañistas.

En cuanto a la prohibición de baño y/o acceso a la playa deben de valorarse los riesgos para la salud así como los impactos socioeconómicos y la alarma social que se genere. No existe unanimidad en la literatura al respecto por lo que habrá que considerar cada caso en particular, siempre partiendo del principio de cautela [4, 19, 20].

6. Toma de muestras con una frecuencia semanal, por ejemplo.

Se realizarían arrastres verticales con redes tipo Bongo equipadas con una manga de plancton de 1,5 m de longitud, 10-20 μm de abertura de malla y dotadas de un colector de PVC ciego, cilíndrico, de 1 l de capacidad aproximadamente para que las células recogidas se mantengan en suspensión de agua de mar y no sufran fricciones contra los fondos de malla. Deben evitarse los arrastres horizontales u oblicuos que muestrean sólo ciertas capas de la columna de agua. El arrastre debe ser vertical, y dejando hundir la red hasta la profundidad donde se puedan encontrar organismos fitoplanctónicos.

Se recomienda mantener una alícuota de la muestra de arrastre sin fijar para su observación microscópica *in vivo* tan pronto como se llegue al laboratorio. La razón es que existen especies desnudas cuya identificación es casi imposible de otra manera. Las muestras se deben mantener en frascos de vidrio y en contenedor isoterma portátil.

ALTERACIONES EN LA PIEL. MELANOMA

Asignaturas implicadas: Bioquímica del Envejecimiento; Bioquímica y Biología Molecular I; Bioquímica clínica; Tecnología Farmacéutica I

Autores: R. Martínez de Pablos, A. J. Herrera Carmona, C. Ferrero Rodríguez, J. L. Venero Recio

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Ser consciente de los efectos sobre la piel de la exposición al sol y la radiación ultravioleta, sus consecuencias y posibles estrategias protectoras frente a los daños.
- Conocer los daños moleculares producidos por el sol y los UV en la piel.
- Conocer los mecanismos de reparación del ADN.
- Conocer los fototipos de la piel y los fotoprotectores adecuados en cada caso.
- Describir las características de las emulsiones como base de los productos solares y las causas de inestabilidad de estos sistemas farmacéuticos.
- Identificar la función principal de los componentes incluidos en un despigmentante.
- Conocer las bases moleculares del melanoma.
- Identificar el aspecto de un melanoma.
- Analizar las estrategias preventivas para este tipo de cáncer.

PLANTEAMIENTO

María es una mujer de 35 años, de pelo castaño y piel clara (fototipo III), a la que siempre le ha encantado tomar el sol al aire libre, especialmente en verano. Desde hace unos años, en invierno toma algunas sesiones en cabinas de UVA para mantener el tono de la piel que consigue en verano. Aunque usa cremas fotoprotectoras, María tiene algunas manchas claras que trata con un despigmentante a base de hidroquinona, ácido glicólico, dióxido de titanio y bisulfito sódico, entre otros componentes. Ambos productos son emulsiones fluidas, de textura ligera y rápida absorción, por lo que María los utiliza a diario. Una de las manchas no está respondiendo bien a los productos que utiliza habitualmente, por lo que María, preocupada, ha acudido al médico de cabecera. Después de ver el aspecto de la mancha, el médico le ha dicho a María que puede ser un melanoma y le ha explicado que la piel tiene memoria y que la exposición acumulativa al sol y las sesiones de UVA dañan la piel y pueden producir cáncer de piel. Le recomienda acudir a un dermatólogo para el diagnóstico definitivo

y le da una serie de consejos a la hora de utilizar los fotoprotectores como, por ejemplo, no usar los de otras temporadas.

PREGUNTAS

1. ¿Qué tipos de daños moleculares producen el sol y los UV en la piel?
2. ¿Qué mecanismos permiten reparar este tipo de daño?
3. ¿Están asociados directamente los fallos en los mecanismos de reparación con alguna afección de la piel?
4. ¿Qué significa que la piel de María sea del fototipo III? ¿Qué factor de protección solar (FPS) sería el recomendado en su caso?
5. ¿Qué es una emulsión? ¿Qué tipo de emulsiones estará utilizando María?
6. ¿Qué función desempeñan cada uno de los componentes de la crema despigmentante?
7. ¿Por qué el médico le recomienda a María no usar los fotoprotectores de otras temporadas? ¿Qué implicaciones puede tener esto sobre la estabilidad de la emulsión?
8. Una de las características del melanoma es su gran resistencia a quimioterapia. Esto se debe a la implicación de una serie de proteínas reguladoras de la apoptosis ¿Cuál es el nombre de esta familia?
9. Cite un par de ejemplos de miembros de esta familia con posible implicación en el melanoma.
10. Explique brevemente como actúan los ejemplos dados.
11. En función de su acción, razone si son protooncogenes o genes supresores de tumores.
12. ¿Qué le hace sospechar al médico de cabecera que puede tratarse de un melanoma?
13. ¿Qué medidas deben tomar María y sus amigas para prevenir este tipo de cáncer?

BIBLIOGRAFÍA

1. Stryer, Berg y Tymoczko. Bioquímica. Séptima edición. Editorial Reverté. 2013. ISBN: 978-84-291-7602-5.
2. Hartman ML, Czyz M. Anti-apoptotic proteins on guard of melanoma cell survival. Cancer Lett. 2013 Apr 30; 331(1):24-34. doi:10.1016/j.canlet.2013.01.010

3. Herráez Sánchez A. Texto ilustrado e interactivo de biología molecular e ingeniería genética. 2ª Edición. ED Elsevier, 2012.
4. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letašiová S, Dusinska M. Environ Health. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. 2012 Jun 28; 11 Suppl 1:S12. doi: 10.1186/1476-069X-11-S1-S12.
5. Aulton, ME. (Ed.). Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A., 2004.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (Ed.) Dermofarmacia. Madrid: Acción Médica, S.A., 2004.

SOLUCIÓN

1. La luz UV-B del sol y de otras fuentes es una causa importante de daño en el ADN, ya que provoca uniones covalentes entre dos bases pirimidínicas adyacentes en una misma hebra de ADN (dímeros de pirimidina ciclobutano). El ejemplo más conocido es el de los dímeros de timina. Este tipo de dímeros afecta a la estructura de la doble hélice, haciendo que la replicación y la expresión génica se bloqueen. La luz UV-A provoca la formación de radicales libres, especialmente si hay crema solar que ha penetrado en la piel.
2. Las alteraciones del ADN del tipo dímeros de timina se reparan mediante un sistema conocido como 'reparación por escisión de nucleótidos' (NER). La distorsión creada en el ADN es detectada por un complejo enzimático codificado por los genes *uvrABC*; una escinucleasa (la enzima UvrABC) corta la hebra dañada por dos sitios, uno situado a una distancia de 8 nucleótidos hacia 5' del lugar dañado y otro a 5 nucleótidos hacia 3'. Una vez eliminado este fragmento, la ADN polimerasa I rellena el hueco utilizando la hebra intacta como molde y la ADN ligasa cierra la mella.
3. Por ejemplo, la Xeroderma pigmentosa (XP), un trastorno genético autosómico recesivo que se caracteriza genéticamente por una capacidad deficiente para reparar los daños causados en el ADN por la luz UV por mutaciones en alguno de los genes del sistema NER. En los casos extremos, debe evitarse completamente la exposición a la luz del sol. Las dos causas de muerte más frecuentes de estos individuos son el melanoma maligno metastásico y el carcinoma de células escamosas.
4. El fototipo III corresponde a una piel blanca, bastante sensible, sobre todo a las primeras exposiciones al sol. El riesgo de cáncer de piel es moderado. El factor de protección solar recomendado sería 50+ (protección muy alta).

5. Una emulsión es un sistema disperso heterogéneo constituido por dos líquidos inmiscibles, uno de ellos dispersado en el otro en forma de gotas o glóbulos de tamaño superior a 1 micra. Dado que las emulsiones son fluidas, y de rápida absorción serán emulsiones O/A (fase interna oleosa y fase externa acuosa).

6. La hidroquinona (agente despigmentante) es un agente reductor que actúa inhibiendo la tirosinasa y se usa en concentraciones del 2-4%, frecuentemente asociado al ácido glicólico (dosis cercanas al 10%), que acelera la renovación celular y favorece la eliminación de la melanina acumulada.

El dióxido de titanio es un filtro solar de tipo físico de elevada protección UVA y UVB. Se trata de un polvo inorgánico inerte formado por pequeñas partículas, que actúa reflejando todas las radiaciones solares. Por tanto, permite la utilización segura diurna del preparado sin problemas de fotosensibilidad, al mismo tiempo que protege y previene la aparición de nuevas manchas en la piel.

El bisulfito sódico (0.1-0.2%) es un antioxidante que se usa para proteger a la hidroquinona de la oxidación y evitar su oscurecimiento.

7. Una vez abierto y manipulado el envase, las características y la eficacia del producto pueden variar. Se pueden dar problemas de estabilidad física como, por ejemplo, el cremado (debido a una diferencia de densidad, los glóbulos de la fase interna ascienden y se acumulan en la superficie) o la coalescencia (fusión de las gotas y rotura de la emulsión). También problemas de estabilidad química (oxidación de los componentes oleosos) o contaminación microbiológica, ya que las emulsiones de fase externa acuosa son particularmente sensibles al crecimiento microbiano.

8. Bcl-2 (B-cell lymphoma).

9. Bcl2, Bcl-XL, Bax, Bak, Bcl-2L1, Bcl-2L2, Bcl-2L3, Bcl-2L4, Bcl-2L5, Bcl-2L6, Bcl-2L7, Bcl-2L8, Bcl-2L9, Bcl-2L10, Bcl-2L11, Bcl-2L12, Bcl-2L13, Bcl-2L14, Bcl-2L15, Bcl-2L16, Bcl-2L17, Bcl-2L18, Bcl-2L19, Bcl-2L20, Bcl-2L21, Bcl-2L22, Bcl-2L23, Bcl-2L24, Bcl-2L25, Bcl-2L26, Bcl-2L27, Bcl-2L28, Bcl-2L29, Bcl-2L30, Bcl-2L31, Bcl-2L32, Bcl-2L33, Bcl-2L34, Bcl-2L35, Bcl-2L36, Bcl-2L37, Bcl-2L38, Bcl-2L39, Bcl-2L40, Bcl-2L41, Bcl-2L42, Bcl-2L43, Bcl-2L44, Bcl-2L45, Bcl-2L46, Bcl-2L47, Bcl-2L48, Bcl-2L49, Bcl-2L50, Bcl-2L51, Bcl-2L52, Bcl-2L53, Bcl-2L54, Bcl-2L55, Bcl-2L56, Bcl-2L57, Bcl-2L58, Bcl-2L59, Bcl-2L60, Bcl-2L61, Bcl-2L62, Bcl-2L63, Bcl-2L64, Bcl-2L65, Bcl-2L66, Bcl-2L67, Bcl-2L68, Bcl-2L69, Bcl-2L70, Bcl-2L71, Bcl-2L72, Bcl-2L73, Bcl-2L74, Bcl-2L75, Bcl-2L76, Bcl-2L77, Bcl-2L78, Bcl-2L79, Bcl-2L80, Bcl-2L81, Bcl-2L82, Bcl-2L83, Bcl-2L84, Bcl-2L85, Bcl-2L86, Bcl-2L87, Bcl-2L88, Bcl-2L89, Bcl-2L90, Bcl-2L91, Bcl-2L92, Bcl-2L93, Bcl-2L94, Bcl-2L95, Bcl-2L96, Bcl-2L97, Bcl-2L98, Bcl-2L99, Bcl-2L100.

10. La familia de proteínas Bcl-2 son los principales reguladores de la apoptosis. Sus miembros, dependiendo de su acción, se dividen en dos subgrupos: a) miembros anti-apoptóticos y b) miembros pro-apoptóticos. Estos últimos, a su vez, se subdividen en varias subclases, destacando la subclase I que engloba a las proteínas Bax y Bak. La mayoría de sus miembros poseen una cola transmembrana de anclaje que le permite unirse a membranas, principalmente en la mitocondria, pero también en el retículo endoplásmico y envoltura nuclear. Estructuralmente se caracterizan por poseer al menos uno de los cuatro dominios de homología Bcl-2 (BH1-BH4). Todos los miembros anti-apoptóticos y los pro-apoptóticos de subclase I tienen la capacidad de integrarse en la membrana y formar canales. Los miembros

anti-apoptóticos actúan a doble nivel: i) inhiben la translocación de citocromo C desde el espacio intermembrana mitocondrial al citosol y ii) se unen a proteínas adaptadoras reclutadoras de caspasas, inhibiéndolas. Un ejemplo típico es sobre la proteína Apaf-1, miembro constitutivo del apoptosoma. En cuanto a los miembros pro-apoptóticos, todos tienen la capacidad de unirse e inhibir a los miembros anti-apoptóticos en respuesta a un estímulo o señal de muerte celular. Además, hay que destacar la capacidad que tienen los miembros Bax y Bak de formar un canal heterodímero en la membrana mitocondrial que permite la salida del citocromo C al citosol.

11. Los miembros anti-apoptóticos son protooncogenes. Una mutación, por tanto, activadora de estos miembros puede conferir a las células tumorales gran resistencia a su inducción de muerte por apoptosis, haciéndolas resistentes a fármacos anti-tumorales. Los miembros pro-apoptóticos son genes supresores de tumores. Se requiere una mutación inactivadora que ha de ser, por tanto, homocigota en una célula somática afectada.

12. El sistema ABCDE puede ayudar a reconocer un melanoma:

Asimetría: la mitad del área anormal es diferente de la otra mitad.

Bordes: los bordes del tumor son irregulares.

Color: el color cambia de un área a otra, con tonos bronce, café o negro y algunas veces blanco, rojo o azul.

Diámetro: la mancha tiene generalmente (pero no siempre) más de 6 mm de diámetro.

Evolución: el lunar va cambiando de aspecto.

13. La radiación ultravioleta (UV) procede del sol, las lámparas solares y las cabinas de bronceado. Este tipo de radiación produce un envejecimiento prematuro de la piel y daños en la misma que pueden llegar a producir cáncer. Los médicos animan a las personas de todas las edades a limitar el tiempo de exposición al sol y evitar otras fuentes de radiación UV. En este sentido es mejor evitar las horas centrales del día para tomar el sol y protegerse de la radiación UV reflejada por la arena de la playa, el agua o la nieve y el hielo. La radiación UV puede penetrar las prendas ligeras, los parabrisas y las ventanas. Debemos protegernos de la radiación UV usando prendas de manga larga, pantalones largos, sombrero con visera y gafas de sol con lentes que absorban el UV.

También es importante utilizar cremas solares, especialmente las de factor de protección de al menos 15, aunque el uso de crema no reemplaza la protección que se adquiere usando la ropa adecuada. Las quemaduras solares suponen una importante causa del melanoma, no solo en niños. Aunque las cremas solares previenen las quemaduras los

estudios epidemiológicos y de laboratorio evidencian que no previenen la aparición de melanoma en humanos.

ANEMIA Y FARMACIA: UN BINOMIO UNIDO POR LA NORMA

Asignaturas implicadas: Legislación, Gestión y Planificación Farmacéutica; Fisiología Humana I; Fisiología Humana II; Fisiopatología; Bioquímica clínica y Patología Molecular

Autores: A. Ramos Carrillo, A. Mate Barrero, R. Martínez de Pablos, P. Muñoz Fernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la importancia de reconocer los parámetros del hemograma y los perfiles analíticos bioquímicos de las enfermedades, y que se familiarice con la interpretación de una analítica.
- Analizar la importancia de ser el último eslabón de la cadena sanitaria, para actuar como filtro en lo tocante a la salud y, asimismo, en la actuación profesional con las recetas médicas.
- Recordar la normativa asociada.

PLANTEAMIENTO

D^ª Magdalena Prada acude a una Oficina de Farmacia en Sevilla el día 17 de noviembre de 2014, aquejada de un malestar que comunica al farmacéutico. Hace ya bastante tiempo que se siente malhumorada, débil y cansada, sobre todo con el ejercicio, tiene dolores de cabeza y problemas de concentración. Pero además comenta que, desde hace un tiempo, sus uñas son quebradizas. El farmacéutico, además, advierte su color pálido de la piel y le da la sensación de color azulado en la esclerótica de los ojos.

Días atrás, en el transcurso de otra conversación acerca de que le recomendará una crema para las hemorroides, la misma paciente le explicaba que sangraba tenuemente por las hemorroides y que tenía menstruaciones muy abundantes.

Ante esa descripción, el farmacéutico le comenta la necesidad de acudir al médico para que éste vea la posibilidad de petición de una analítica en tanto podría, opinaba, ser una sintomatología propia de anemia por pérdida de sangre, pero que era el médico el que le haría un diagnóstico preciso. Aparte, sería conveniente revisar el problema de hemorroides.

La paciente, al cabo de unos días le enseña los resultados de la analítica mandada por su médico y que le practicaron, para que se la interprete. Su médico ya le había anunciado que, efectivamente, padecía de anemia y le traía el tratamiento para que se lo dispensara. A las hemorroides no le dio excesiva importancia, más allá de tratarlas sintomáticamente en tanto no haya complicaciones.

El hemograma de D^a Magdalena Prada presentó los siguientes resultados:

Hemograma: eritrocitos $3 \times 10^{12}/L$; hemoglobina (Hb) 7,2 g/dL; hematocrito 20%; reticulocitos 0,2%; leucocitos $9,1 \times 10^9/L$ (neutrófilos 65,6%, linfocitos 26,4%, monocitos 4,4%, eosinófilos 2,8%; basófilos 0,8%); plaquetas $235 \times 10^9/L$; volumen plaquetario medio (VPM) 10,1 fL.

La Bioquímica General:

Glucosa 77 mg/dl; creatinina 0,62 mg/dL; ácido úrico 4,4 mg/dL; colesterol 177 mg/dL; colesterol HDL 59 mg/dL; colesterol LDL 101 mg/dL; triglicéridos 85 mg/dL; bilirrubina total 0,19 mg/dL; lactato deshidrogenasa 229 U/L, gamma glutamiltransferasa 12 U/L; calcio 9,0 mg/dL; fósforo 3,6 mg/dL.

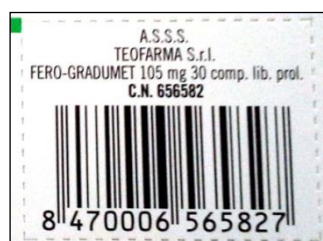
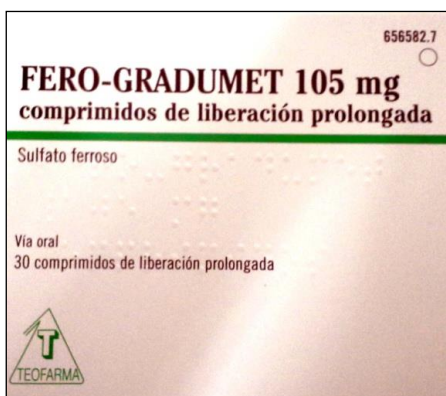
En lo tocante al estudio del hierro, D^a Magdalena le exhibe un dossier con las determinaciones que completaban su cuadro de anemia: sideremia, índice de saturación de la transferrina, ferritina y capacidad total de saturación de la transferrina.

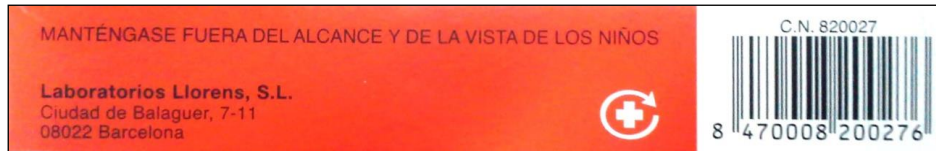
Finalmente, al respecto del tratamiento, D^a Magdalena le entrega una receta de MUFACE donde se expresa *Fero-gradumet[®] 105 mg, 30 comp. liberación prolongada*. En otra receta de MUFACE su médico le prescribe *Daflon[®] 500mg, 60 comp. recubiertos* y, finalmente, otra receta privada en la que se lee *Ruscus Llorens[®], pomada antihemorroidal, 30g. y gasas estériles de algodón hidrófilo, 50 unidades*. Adicionalmente, le entrega otra receta también de MUFACE, no visada, de su marido en la que se prescribe *Pradaxa[®] 150mg, 60 cápsulas duras*.

Sabiendo que los precios de venta al público (pvp) son:

Pvp *Fero-gradumet[®] 105 mg, 30 comp. liberación prolongada*: 3,28 euros. Pvp *Daflon[®] 500mg, 60 comp. recubiertos*: 19,98 euros. Pvp *Ruscus Llorens[®], pomada antihemorroidal, 30g.*: 7,43 euros. Pvp *Gasas estériles de algodón hidrófilo, 50 unidades*: 2,90 euros. Pvp *Pradaxa[®] 150mg, 60 cápsulas duras*: 90,86 euros.

Y, a tenor de las siguientes fotografías:





PREGUNTAS

1. Describa lo que sepa al respecto del estudio del hierro.
2. ¿Cuál es la norma que regula la Receta Médica y las Órdenes de Dispensación?

3. ¿Cuál sería el importe global de los medicamentos y productos sanitarios prescritos a D^a Magdalena en las diferentes recetas si todo estuviera prescrito correctamente? ¿Observa alguna incorrección?
4. Comente las recomendaciones generales que haría el farmacéutico al respecto de la anemia ferropénica que padece D^a Magdalena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvaro González Hernández. Principios de Bioquímica clínica y Patología Molecular. 1^a edición. Ed. Elsevier, 2010.
2. Baynes & Dominiczak. Bioquímica Médica. Tercera edición. Ed. Elsevier, 2011.
3. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
4. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación.
5. Silverthorn UD. Fisiología Humana. Un enfoque integrado. 4^a edición Ed. Médica Panamericana, 2008.
6. Vives JL y Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en Hematología. 4^a edición Ed. Elsevier, 2014.

SOLUCIÓN

1. A partir de los datos del hemograma (recuento eritrocitario, niveles de hemoglobina y hematocrito) se pueden determinar los índices eritrocitarios, resultando que la anemia que padece D^a Magdalena es del tipo microcítica (volumen corpuscular medio, VCM = 67 fL) e hipocrómica (hemoglobina corpuscular media, HCM = 24 pg/eritrocito). Además, el hecho de que los niveles de reticulocitos sean bajos indica que se trata de una anemia arregenerativa (es decir, que la médula ósea no puede compensarla sintetizando más glóbulos rojos, ya que falta algún elemento necesario para la síntesis de hemoglobina). Estos datos, junto con la historia aportada por la paciente (hemorroides, menstruaciones copiosas), hacen al médico sospechar que D^a Magdalena presenta un cuadro de anemia ferropénica, que se confirmará con la realización de un estudio del hierro.

Estudio del hierro: para confirmar el diagnóstico de anemia ferropénica, la paciente debe tener baja la sideremia (parámetro que mide la cantidad de hierro transportado en el plasma unido a la transferrina), y también debe tener bajo el índice de saturación de la

transferrina (IST, es directamente proporcional a la sideremia) y la ferritina (proteína que refleja la cantidad de hierro de depósito). Los sideroblastos estarían normales (a diferencia de lo que ocurre en otras anemias microcíticas como las sideroblásticas y la beta-talasemia), y la capacidad total de saturación de la transferrina (CTST, que es una medida indirecta de la concentración plasmática de transferrina) aumentada.

2. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación.

3. En el caso de que no hubiera incorrecciones en las recetas, el total sería 35,53 euros. A saber; 30% del pvp del *Ferogradumet*[®] 105 mg, 30 comp. liberación prolongada: 0,98 euros. El cupón precinto tiene las siglas A.S.S.S. (Asistencia Sanitaria de la Seguridad Social) y 4,24 euros del *Pradaxa*[®] 150mg, 60 cápsulas duras - El cupón precinto tiene CICERO, el 10% del pvp supera 4,24 euros. Por ello, la aportación es 4,24 euros-. Y, el resto, ha de pagarlo íntegro: 19,98 + 7,43 + 2,90 = 30,31 euros. Total: 35,53 euros.

Nota: el dato 4,24 euros como máximo en cupón precinto con CICERO es a fecha de 2015. Al ser una circunstancia susceptible de cambios, actualizar ese importe a cada momento. La explicación, en el caso de que no hubiera errores administrativos en las prescripciones, es que el medicamento *Daflon*[®] 500mg, 60 comp. recubiertos, no lo cubre la Seguridad Social ni tampoco MUFACE, con lo que ha de pagarlo en su totalidad (el cupón precinto no tiene las siglas A.S.S.S.). Y, la pomada antihemorroidal y las gasas el médico lo ha prescrito en receta privada, con lo cual el importe a pagar es el total (en cualquier caso, solo las gasas las cubriría el seguro en caso de receta adecuada, pues la pomada no tiene cupón precinto tiene con las siglas A.S.S.S. y las gasas sí).

Las incorrecciones son: 1. Venir prescrito en receta de MUFACE el *Daflon*[®] 500mg cuando no lo cubre MUFACE. El paciente ha de pagar el pvp total. 2. Venir un medicamento y un producto sanitario en la misma receta privada, cuando han de prescribirse por separado. A mayor abundamiento, un medicamento por receta y un solo envase (salvo las excepciones previstas para el número de envases), y un producto sanitario por receta. La receta, por lo tanto, no sería válida. 3. La receta de MUFACE con *Pradaxa*[®] 150mg, 60 cápsulas duras requiere visado (véase el cupón precinto con “zona enmarcada en negro”) con lo cual, al no tenerlo, es inválida la receta para su cobro con fondos afectos a la Seguridad Social.

4. Al respecto del *Ferogradumet*[®] 105 mg se podría decir a la paciente que es frecuente la aparición de heces de coloración verde oscura o negras cuando se toman preparados orales de hierro. Esto es debido a la presencia de hierro no absorbido, y es inofensivo. Es necesario advertir que el comprimido debe ser ingerido entero, sin masticar, preferentemente 1 hora antes o 3 horas después de las comidas. Si se observase intolerancia gástrica, se recomienda la

ingesta después de la comida (almuerzo o cena). Asimismo, se recomienda la ingesta del comprimido con zumo de naranja, ya que éste hace que el hierro se absorba en mucha mayor proporción, y nunca con leche, café o té, que por el contrario la dificulta.

Desde el punto de vista dietético, la forma ideal de prevenir la carencia de hierro es mediante una dieta que tenga un contenido y biodisponibilidad de hierro adecuados, lo que no siempre es posible de lograr por limitaciones económicas o hábitos de consumo muy arraigados.

La dieta debería incluir alimentos de origen animal, los que poseen hierro hemínico (hígado, carne de cerdo, ostras y almejas) que tienen una excelente absorción. También es conveniente la inclusión de alimentos ricos en otros favorecedores de la absorción del hierro no hemínico, especialmente aquellos con alto contenido en ácido ascórbico (frutas, jugos y algunos vegetales). Asimismo, debe evitarse el consumo, junto con las comidas, de los inhibidores de la absorción del hierro presentes en los alimentos, como el té, café e infusiones de hierbas, como se ha comentado líneas arriba. Otros alimentos ricos en hierro son las lentejas, espinacas, garbanzos y los frutos secos oleaginosos. Los alimentos fortificados con hierro son otra fuente importante de este mineral.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES). FORMULACIÓN Y CINÉTICA DE LIBERACIÓN

Asignaturas implicadas: Físicoquímica, Biofarmacia y Farmacocinética; Química Farmacéutica I y II; Fisiopatología; Tecnología Farmacéutica II

Autores: R.M. Giráldez Pérez, E. Grueso Molina, J. Álvarez Fuentes, E. Benito Hernández, J. M. Vega Pérez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la actuación de los antiinflamatorios en la dismenorrea primaria.
- Conocer la influencia de la forma farmacéutica de dosificación sobre la velocidad de liberación del fármaco que contienen.
- Comprender las ventajas/inconvenientes del uso de fármacos racémicos o enantioméricamente puros.
- Remarcar la importancia de diseñar moléculas derivadas de un fármaco modelo para conseguir modificar las características biofarmacéuticas del mismo.

PLANTEAMIENTO

Una adolescente de 14 años acude al médico con fuertes dolores abdominales indicando que lleva dos días con la menstruación. Se realiza la historia clínica indagando sobre menarquía, características menstruales, síndrome premenstrual, relaciones sexuales, etc. Tras realizar pruebas ecográficas y analíticas, se diagnostica una dismenorrea primaria.

La dismenorrea primaria suele ocurrir en los primeros 18 meses tras la menarquía. Se trata de un dolor de tipo cólico, en región hipogástrica o en dorso, relacionado con el flujo menstrual. Se asocia a vómitos, cefalea y diarrea y requiere tratamiento con antiinflamatorios y control ginecológico. El tratamiento farmacológico está dirigido fundamentalmente a inhibir la síntesis de prostaglandinas endometriales [1-2] con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). En ocasiones es necesaria la búsqueda de terapéuticas alternativas al tratamiento farmacológico tradicional como la Fisioterapia [3].

Los AINES como el ácido acetilsalicílico (AAS) e ibuprofeno, son analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios y antitérmicos. Ambos fármacos deben ser utilizados con precaución en pacientes que padezcan de gastritis o de úlceras gástricas. No obstante, el ibuprofeno presenta menor afectación gastrointestinal que el AAS y no posee actividad como

antiagregante plaquetario. Por ello, el AAS no es en ocasiones el fármaco de elección para el tratamiento de dismenorrea.

Existen estrategias para disminuir los efectos adversos asociados a la ingesta de estos fármacos. Así, Algunos estudios han desarrollado formulaciones de AAS recubiertas con diferentes sustancias.

La figura 1 muestra la reducción de la velocidad de liberación desde una formulación de AAS recubierta con etilcelulosa (EC) y acetato de celulosa (CAP) en proporción 4:1 (●) [4].

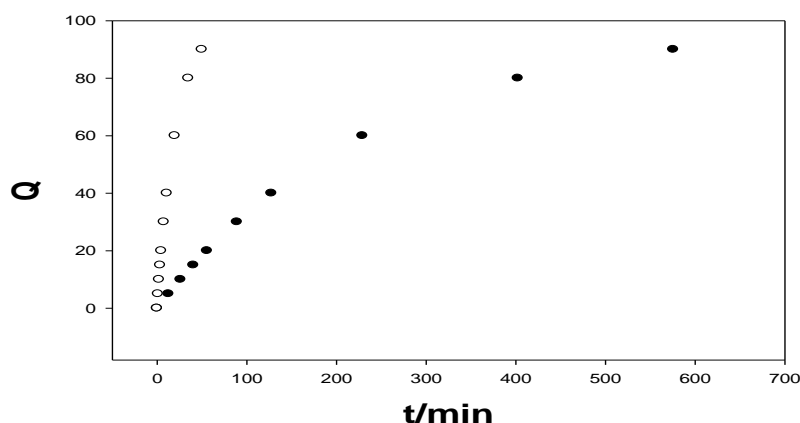


Figura 1. Perfil de liberación de AAS desde diferentes formulaciones: AAS no recubierto (o); AAS recubierto con EC y CAP(●).

Por otro lado, la utilización de profármacos (moléculas inactivas que originan compuestos activos in vivo) es otra alternativa para modificar aspectos farmacocinéticos como la absorción por modificación de la lipofilia o la solubilidad acuosa [5].

Los problemas de biodisponibilidad oral del ibuprofeno (fármaco racémico en cuya estructura química se encuentra un centro quiral) pueden solucionarse incrementando la velocidad de disolución formulándolo en una dispersión sólida con celulosa microcristalina (MC) o crospovidona (CP), véase figura 2 [6]. Con el modelo cinético denominado “Modelo de Tiempo-Potencia Recíproco (RPT)” se puede determinar la velocidad de liberación de fármacos desde formulaciones a base de dispersiones sólidas [6], según la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{1}{F}-1\right)=\frac{m}{t^b} \quad (1)$$

donde: F es la fracción de fármaco disuelto a tiempo t , b es un parámetro que describe el perfil y la cinética de liberación, y m es un parámetro relacionado con la constante de velocidad cinética.

Este modelo permite determinar el tiempo requerido para que el 50% del fármaco se disuelva y libere ($t_{50\%}$) y determinar entre varias formulaciones cuál es más idónea para aumentar la biodisponibilidad del fármaco.

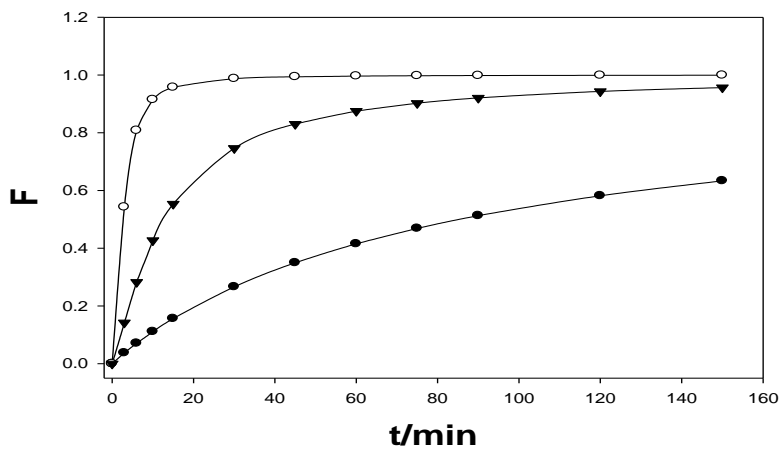


Figura 2. Perfil de liberación de ibuprofeno en diferentes condiciones experimentales: (●) Ibuprofeno convencional; (▽) Ibuprofeno en dispersión sólida de MC (○) Ibuprofeno en dispersión sólida de CP.

PREGUNTAS

1. En la siguiente tabla se muestran los datos del perfil de liberación del ASS de las formulaciones recogidas en la figura 1: AAS libre y ASS recubierto con etilcelulosa (EC) y de acetato de celulosa (CAP).

	AAS libre	AAS:EC-CAP
Q (% AAS liberado)	Tiempo (min)	Tiempo (min)
0	0	0
5	1.1	12.8
10	2.3	26.3
15	3.5	40.6
20	4.9	55.8
30	7.8	89.2
40	11.1	127.7
60	19.9	229.1
80	35.0	402.4
90	50.1	575.6

Determine el orden de la cinética del proceso de liberación del AAS para ambas formulaciones y el valor de sendas constantes de velocidad de liberación.

2. La tabla 2 recoge los valores de la fracción de ibuprofeno disuelta (F) en función del tiempo, desde una formulación convencional y desde una dispersión sólida a base de crospovidona (CP) o celulosa microcrislatina (MC).

	IBUPROFENO	IBUPROFENO/MC	IBUPROFENO/CP
t/min	F_{ibuprofeno}	F_{ibuprofeno/MC}	F_{ibuprofeno/CP}
0	0.000	0.000	0.000
3	0.037	0.142	0.542
6	0.071	0.283	0.808
10	0.110	0.427	0.915
15	0.156	0.553	0.958
30	0.266	0.747	0.988
45	0.350	0.830	0.994
60	0.415	0.875	0.997
75	0.469	0.903	0.998
90	0.513	0.921	0.998
120	0.582	0.943	0.999
150	0.633	0.957	0.999

Sometiendo los datos a una regresión no lineal al modelo RPT se determina el tiempo requerido para disolver la mitad de la dosis de ibuprofeno ($t_{50\%}$) en las diversas: 85.4 min para el ibuprofeno convencional, 12.6 min para el ibuprofeno en dispersión sólida con MC, y 2.7 min para el ibuprofeno en dispersión sólida con CP.

Realice el ajuste de los perfiles a una cinética de primer orden y calcule las constantes de velocidad de liberación del ibuprofeno desde cada formulación. Relacione estos resultados con los valores de $t_{50\%}$ antes indicados e indique la formulación de ibuprofeno que ofrece la mejor velocidad de liberación y pudiera ofrecer mejores datos de biodisponibilidad.

3. Proponga el diseño y síntesis de un hipotético profármaco de aspirina que reduzca los efectos gastrointestinales

4. Teniendo en cuenta que el ibuprofeno es un fármaco racémico, justifique el uso de dexibuprofeno frente al ibuprofeno habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pedrón-Nuevo N, González-Unzaga M, Medina-Santillán R. Prophylactic treatment of primary dysmenorrhea with Buprofen. *Ginecol. Obstet.* 1998, 66:248-52.
2. Monterrosa-Castro A. Dysmenorrhea: current vision. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 2001, 52:342-354.
3. García-Hurtado B, Chillón-Martínez R, Rebollo-Roldán J, Orta-Pére MA. Primary dysmenorrhea and physical therapy. *Fisioterapia.* 2005, 27:327-42.
4. Dash V, Mishra SK, Singh M, Goyal AK, Rath G. Release kinetic studies of aspirin microcapsules from ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate and their mixtures by emulsion solvent evaporation method. *Sci Pharm.* 201, 78(1):93-101.
5. Thomas G. *Medicinal Chemistry. An Introduction.* 2ª edición Ed Wiley, 2011.
6. Mohammadi G, Barzegar-Jalali M, Valizadeh H, Nazemiyeh H, Barzegar-Jalali A, Mohammad Siah-Shadbad MR, Adibkia K, Zare M. Reciprocal Powered Time Model for Release Kinetic Analysis of Ibuprofen Solid Dispersions in Oleaster Powder, Microcrystalline Cellulose and Crospovidone. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2010, 13(2):152-161.

SOLUCIÓN

1. Al representar los valores de Q en función de t, para ninguno de los perfiles se observa dependencia lineal entre los dos parámetros. Se comprueba que la cinética de ambos perfiles de liberación corresponde a una cinética de primer orden y responde a la siguiente ecuación:

$$\ln(100 - Q) = \ln(Q_{\infty}) - kt$$

Los valores de la constante de velocidad obtenidos a partir de la regresión de los datos de ambos perfiles a la ecuación que define la cinética de orden uno, k, indican la reducción en la velocidad de liberación que se consigue al formular el AAS en un sistema recubierto de este tipo.

El valor de la constante de velocidad para el AAS es de 0.004 min^{-1} , mientras que para el AAS no recubierto se obtiene una k de $0,046 \text{ min}^{-1}$.

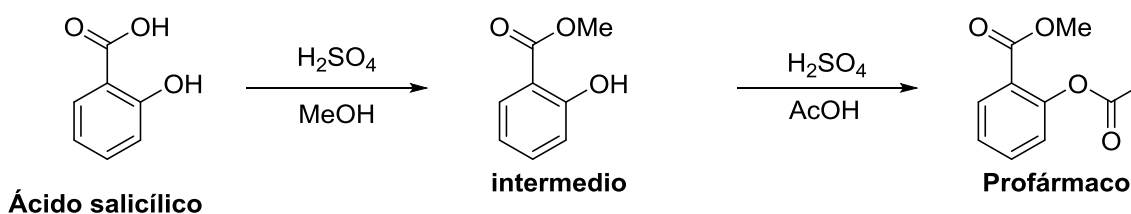
2. Los valores de $t_{50\%}$ obtenidos indican que la formulación de ibuprofeno que ofrece mayor velocidad de liberación y que podría aumentar la biodisponibilidad del ibuprofeno es la dispersión sólida con crospovidona.

Los valores de la constante de velocidad obtenidos a partir de la regresión de los datos de ambos perfiles a la ecuación que define la cinética de orden uno, k (0.007 min^{-1} para el ibuprofeno convencional, $0,020 \text{ min}^{-1}$ para la dispersión sólida de ibuprofeno con MC, y $0,039 \text{ min}^{-1}$ para la dispersión sólida con CP) también se correlacionan con un mayor incremento en la velocidad de liberación a partir de la dispersión sólida con crospovidona.

$$\ln(100 - Q) = \ln(Q^\infty) - kt$$

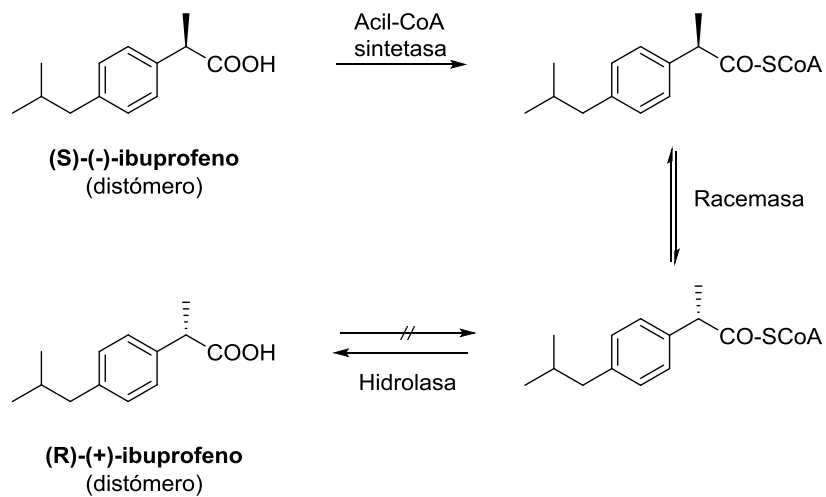
3. Si pudiésemos enmascarar el grupo ácido del AAS mediante la formación de un éster obtendríamos el correspondiente profármaco inactivo que por tanto no inhibiría las prostaglandinas de la mucosa gástrica reduciéndose el efecto irritante de esta mucosa. Además esta modificación conllevaría un importante aumento de la lipofilia del AAS, lo que facilitará su absorción. Una vez absorbido las enzimas esterasas pueden liberar el AAS y el ácido salicílico (ambos activos) para que realice su acción farmacológica.

Propuesta de preparación de un profármaco de la aspirina



4. El dexibuprofeno (S-ibuprofeno) es el eutómero del ibuprofeno, mientras que el enantiómero R (el distómero) es completamente inactivo.

En el organismo se produce una inversión de hasta el 60% del distómero en el eutómero. Así, cuando se administra una dosis determinada del fármaco racémico lo que se está administrando es 50% del eutómero más 50% del distómero del que un 60% puede llegar a convertirse en eutómero. Es decir, que como máximo se aprovecha un 70 % de la dosis administrada.



Utilizando solamente el enantiómero S puro (dexibuprofeno), el 100% de la dosis administrada llegaría a tener actividad, y además evitamos el metabolismo paralelo que puede sufrir el R-ibuprofeno y que podría interferir en la biosíntesis de lípidos.

CÁNCER DE MAMA: EPIDEMIOLOGÍA, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Asignaturas implicadas: Salud Pública, Bioquímica del Envejecimiento, Química Farmacéutica I y Nutrición y Bromatología.

Autores: L.M. Béjar Prado, E. Benito Hernández, R. M. Callejón Hernández, R. Martínez de Pablos, M.L. Morales Gómez y M. Vega Holm.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Recordar los conceptos de incidencia y mortalidad de una enfermedad.
- Conocer algunos mecanismos de acción mediante los cuales los agentes antitumorales realizan su actividad biológica, y su posible complementariedad.
- Recordar los conceptos de antimetabolito, inhibidor enzimático reversible e irreversible, profármaco y bioactivación.
- Conocer los factores de riesgo y recomendaciones para evitar contraer este tipo de cáncer.
- Conocer las recomendaciones dietéticas para contrarrestar efectos secundarios del tratamiento.

PLANTEAMIENTO

En España, en 2012, se diagnosticaron 25.215 casos de cáncer de mama y fallecieron por esta causa 6.075 mujeres. De hecho, el cáncer de mama es la localización tumoral de mayor incidencia y mortalidad en mujeres (tablas 1 y 2).

	Hombre	Tasa ajustada*	Mujer	Tasa ajustada*	Ambos sexos	Tasa ajustada*
1º	Próstata	65,2	Mama	67,3	Colorrectal	15,0
2º	Pulmón	52,5	Colorrectal	24,2	Próstata	12,9
3º	Colorrectal	43,9	Útero	11,6	Pulmón	12,4
4º	Vejiga	26,0	Pulmón	11,3	Mama	11,7
5º	Riñón	11,3	Cérvix	7,8	Vejiga	6,4

Tabla 1. Tasa de incidencia ajustada a la población mundial/100000.

	Hombre	Tasa ajustada*	Mujer	Tasa ajustada*	Ambos sexos	Tasa ajustada*
1º	Pulmón	40,3	Mama	11,9	Pulmón	22,8
2º	Colorrectal	17,1	Colorrectal	8,4	Colorrectal	12,3
3º	Próstata	8,6	Pulmón	8,0	Mama	11,9
4º	Vejiga	7,6	Páncreas	4,3	Próstata	8,6
5º	Estómago	7,0	Ovario	3,7	Páncreas	5,5

Tabla 2. Tasa de mortalidad ajustada a la población mundial/100000.

Por provincias, las mayores tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de mama se presentan en Badajoz, Álava y Huelva y las menores en Albacete, Orense y Soria (Figura 1).

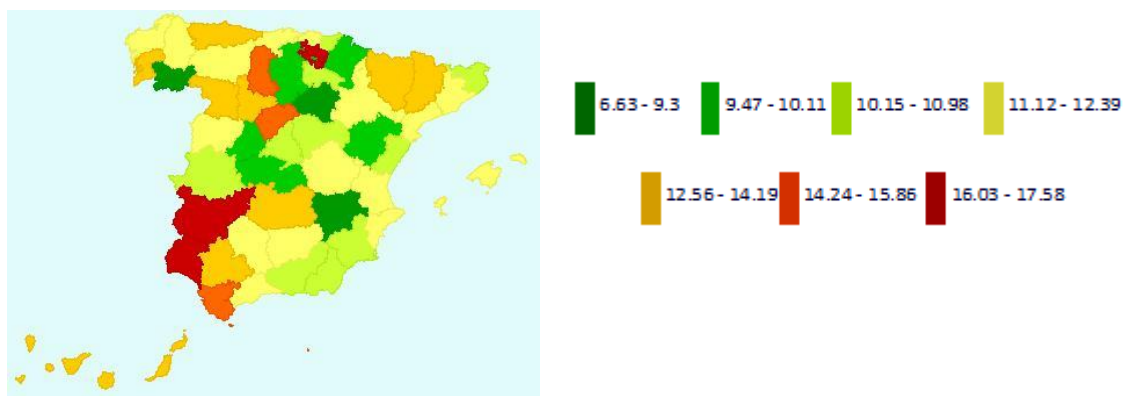


Figura 1. Tasa de mortalidad ajustada a la población mundial/100000

El programa de tratamiento del cáncer en general puede incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia, tratamiento hormonal, tratamientos biológicos (inmunoterapia y tratamientos con anticuerpos monoclonales) o una combinación de algunos de ellos. Estos tratamientos producen una serie de efectos secundarios que influyen sobre la alimentación. Todo ello causa parte de los problemas de desnutrición en los enfermos de cáncer. La prevalencia de desnutrición en los pacientes de carcinoma de mama es del 31-40%. Hay que tener en cuenta que la desnutrición genera desgaste físico progresivo con debilidad, agotamiento, disminución en la resistencia a las infecciones y dificultades para tolerar el tratamiento contra el cáncer.

Margarita es una mujer de 51 años a la que acaban de detectar un cáncer de mama gracias a un programa de cribado de esta enfermedad. Su madre tuvo también este tipo de enfermedad con 56 años.

Su hija de 22 años está preocupada ya que le han comentado que este tipo de cáncer se puede heredar. Según la OMS, si un familiar de primer grado (madre, hermana o hija) padece cáncer de mama, el riesgo de la mujer casi se duplica, aumentando hasta casi el triple si dos familiares de primer grado padecen la enfermedad. Por eso la hija de Margarita quiere saber si existe alguna manera de conocer si puede heredar la susceptibilidad a padecer esta enfermedad y qué debe hacer para prevenirla.

Por otro lado, Margarita está siendo tratada con un régimen quimioterapéutico que consiste en la combinación de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, régimen CMF.

Las estructuras de los compuestos que constituyen este régimen se recogen en la Figura 2. Los tres compuestos se encuadran dentro de los fármacos que actúan a nivel de los ácidos nucleicos, bien inhibiendo su síntesis o bien actuando sobre moléculas de ácidos nucleicos

existentes. En ambos casos el resultado neto perseguido es impedir o enlentecer el crecimiento y la división celular.

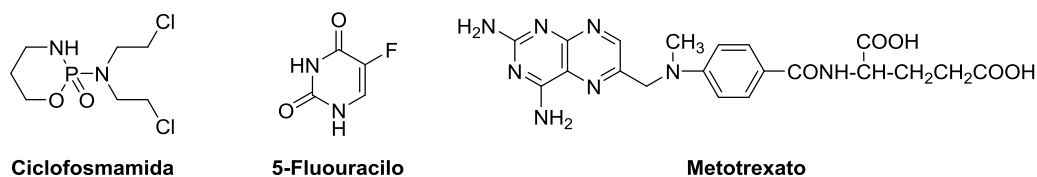


Figura 2. Estructuras químicas de los compuestos que constituyen el régimen CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluouracilo).

PREGUNTAS

1. ¿Qué es la incidencia de cáncer de mama?
2. ¿Qué es la mortalidad por cáncer de mama?
3. ¿En qué consisten los programas de cribado del cáncer de mama?
4. ¿Qué dos genes están directamente relacionados con una mayor incidencia de cáncer de mama y ovario?
5. Si la hija de Margarita tiene una mutación en estos genes, ¿qué le recomendarías para que pueda prevenir este tipo de cáncer?
6. ¿Qué es un antimetabolito? Explique el mecanismo de acción del fluorouracilo y del metotrexato, por qué son antimetabolitos y de qué tipo.
7. ¿A qué grupo de compuestos pertenece la ciclofosfamida desde el punto de vista estructural? Explique con un esquema general el mecanismo de acción de este tipo de compuestos.
8. ¿Qué es un profármaco? Para el caso de la ciclofosfamida explique el objetivo al diseñar este profármaco, cómo es el proceso de bioactivación en el organismo y los inconvenientes en el empleo de esta sustancia.
9. Durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia, la paciente ha perdido el apetito, tiene náuseas y vómitos. ¿Qué consejo dietético le darías a la paciente con cáncer de mama para intentar conseguir un buen estado nutricional?
10. Cuando le diagnosticaron la enfermedad la paciente perdió las ganas de comer, y posteriormente, debido al tratamiento, continuó con la falta de apetito, y además aparecieron

las náuseas y vómitos cuando comenzó el tratamiento hace un mes. ¿Cuál es su estado nutricional?

DATOS: 50-59 años, Percentil 50: PT=26.91, CMB=19.53; Percentil 25: PT=22.88, CMB=18.36.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
2. Instituto de Salud Carlos III. [acceso 7 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.isciii.es/>
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [acceso 7 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/>
4. *Organización Mundial de la Salud*. [acceso 7 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/es/>.
5. Gareth T. Medicinal Chemistry. 2ª edición. Ed. John Wiley & Sons Ltd, 2007.
6. Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª edición. Ed. Mac Graw Hill, 2010.
7. Delgado Cirilo A, Minguillón Llombart C, Joglar Tamargo, J. Introducción a la Química Terapéutica. 2ª edición. Ed. Díaz de Santos, 2003.
8. Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved? Teegarden D1, Romieu I, Lelièvre SA. *Nutr Res Rev*. 2012 Jun; 25(1):68-95. doi: 10.1017/S0954422411000199.
9. Baynes & Dominiczak. Bioquímica Médica. Tercera edición. Elsevier, 2011.
10. Cruz M, López M, Martín A, Prieto MA. Cáncer de mama. Guía informativa. Escuela de pacientes. Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Disponible en: http://www.escueladepacientes.es/ui/aula_guia.aspx?stk=Aulas/Cancer_de_mama/Guias_Informativas/Guia_Informativa_Cancer_de_mama
11. De Cáceres ML, Ruiz F, Seguí MA. 2004. Recetas de cocina y autoayuda para enfermos oncológicos. Mayo ediciones. [acceso 20 de noviembre de 2014]. Disponible en: <https://www.pfizer.es/Assets/docs/publicaciones/recetasPfizer.pdf>
12. Gorgojo JJ. Nutrición y Cáncer. 2005. En: Tratado de Nutrición. A. Gil Ed. Acción Médica, Madrid. pp. 1167-1194.

13. Planas M, Perez-Portabella C, Virgili N. 2005. Valoración del estado nutricional en el adulto. En: Tratado de Nutrición. A. Gil Ed. Acción Médica, Madrid. pp. 117-147.

SOLUCIÓN

1. Es el número de casos nuevos de cáncer de mama en un periodo determinado de tiempo, generalmente un año, en un número determinado de habitantes.
2. Es el número de fallecimientos por cáncer de mama en un periodo de tiempo determinado, generalmente un año, en un número determinado de habitantes.
3. Estos programas son una de las actuaciones preventivo-asistenciales de Salud Pública más eficaces. Su objetivo es reducir el número de enfermos (la incidencia), evitar la mortalidad prematura y/o la discapacidad asociadas a la enfermedad y, en definitiva, mejorar su pronóstico. En España, en todas las CC.AA., se llevan a cabo programas poblacionales de cribado de cáncer de mama, destinados a las mujeres entre 50 y 69 años, mediante mamografía bienal.
4. BRCA1 y BRCA2
5. Hay una serie de recomendaciones para prevenir este tipo de cáncer. Entre ellas están el mantener una buena actividad física y mantener un peso saludable. También es importante no beber más de una bebida alcohólica al día, ya que el consumo de alcohol se ha relacionado fuertemente con el desarrollo de este tipo de cáncer. Así mismo, el tabaco es un importante factor de riesgo por lo que se debe no fumar o dejar de hacerlo. No tener hijos o tenerlos a partir de los 35 años también aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, así como el uso por más de 5 años de la píldora anticonceptiva. Finalmente, en los últimos años se ha evidenciado que algunos factores relacionados con la dieta pueden ayudar a prevenir el cáncer de mama. En este sentido el consumo elevado de fruta y verdura así como el consumo de soja parecen ser protectores mientras que deben evitarse altos consumos de grasa y de carbohidratos refinados.
6. Un antimetabolito es una sustancia exógena que se incorpora a una ruta metabólica normal de las células del organismo reemplazando a un compuesto endógeno. Ello conduce a un bloqueo de la ruta debido bien a la formación de un compuesto no funcional o bien a la inhibición (reversible o irreversible) de alguna enzima. El **5-fluorouracilo** es un antimetabolito diseñado por su analogía estructural con la base pirimidínica uracilo para inhibir la síntesis de ADN. El 5-fluorouracilo debe experimentar su bioactivación al correspondiente desoxinucleótido, ácido 5-fluoro-2-desoxiuridílico (F-dUMP). Esta sustancia es un inhibidor

irreversible de la timidilato sintetasa (por formación de un complejo irreversible con la enzima y el cofactor, el ácido folínico) de forma que se inhibe la transformación de ácido desoxiuridílico en ácido desoxitimidílico. El resultado de esta inhibición es la denominada “muerte atimínica”. Las células no pueden sintetizar timina, que es una de las cuatro bases que constituyen el ADN. Además el F-dUMP se incorpora a los ácidos nucleicos como falso nucleótido, lo que afecta al proceso de apareamiento de las bases, de forma que se da alteración del ARN generado a partir del ADN erróneo, sobre todo del mensajero, y se inhibe también la síntesis proteica.

El **metotrexato** es un antifolato, un antimetabolito (análogo estructural del ácido fólico, sustrato natural del enzima) inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa, enzima que cataliza la reducción de ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico inhibiendo así la formación en el organismo de ácido tetrahidrofólico (Figura 3).

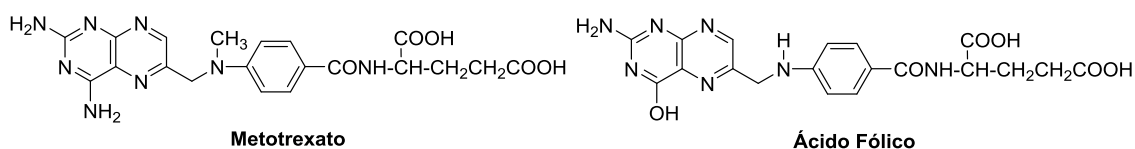


Figura 3. Estructura química de metotrexato y de ácido fólico.

Dado que el ácido tetrahidrofólico es el precursor en el organismo de los ácidos folínicos, requeridos como cofactores en la síntesis *de novo* de las bases púricas y pirimidínicas, se ve inhibida la biosíntesis de los ácidos nucleicos. Debido a sus mecanismos de acción, la combinación de ambos compuestos produce un efecto sinérgico en la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

7. La **ciclofosfamida** pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas (β -haloalquilaminas), que son agentes alquilantes del ADN. La reactividad de estos compuestos se debe a su capacidad para formar sales de aziridinio (por sustitución nucleofílica intramolecular de un átomo de β -cloro), especies fuertemente electrófilas que forman enlaces covalentes con el ADN cuya estructura es rica en centros nucleófilos. Por tratarse de bis(2-cloroetil)aminas cada molécula podrá dar lugar a dos enlaces covalentes. El mecanismo por el cual tiene lugar la alquilación se recoge en la Figura 4.

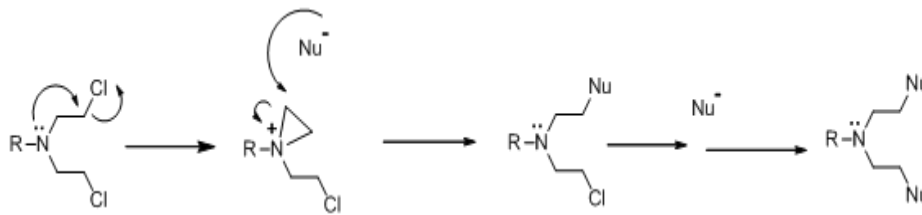


Figura 4. Esquema general el mecanismo de acción de ciclofosfamida.

8. Un **profármaco** es un compuesto inactivo que debe experimentar en el organismo un proceso metabólico (bioactivación metabólica) para generar la sustancia activa.

En el caso de las mostazas nitrogenadas dada su elevada reactividad, y por tanto toxicidad, se diseñan estructuras con la capacidad para generar el catión aziridinio disminuida (incorporando el nitrógeno en una función orgánica), hasta que el fármaco alcance el lugar de acción, donde se espera que tenga lugar la bioactivación, aumentando así la selectividad del fármaco. En el caso de la ciclofosfamida, esto se consigue mediante la función fosforamida, esperando una bioactivación por enzimas fosforamidasa, cuya concentración está incrementada en algunos tumores. Sin embargo, la bioactivación tiene lugar principalmente por un proceso oxidativo por enzimas microsomales hepáticas más que por reacción hidrolítica por fosforamidasa de las células tumorales. Esta reacción queda recogida en la Figura 5.

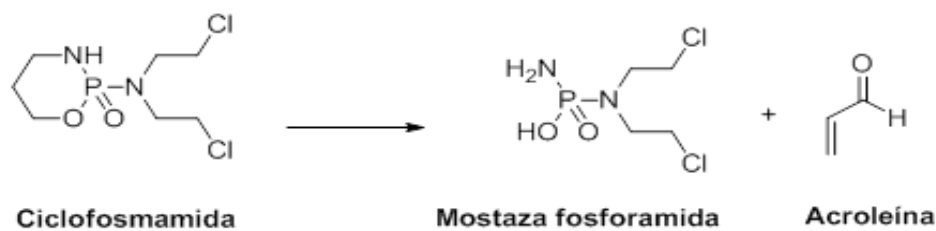


Figura 5. Proceso de bioactivación de la ciclofosfamida en el organismo

Como resultado de la reacción metabólica experimentada se produce acroleína (ver figura 5) sustancia a la que se le atribuyen los cuadros de mielosupresión y cistitis hemorrágica asociados al empleo de ciclofosfamida. Se pueden reducir estos efectos adversos mediante la administración conjunta de MESNA, que reacciona con la acroleína para formar metabolitos que son excretados en la orina.

9. Los efectos secundarios que influyen sobre la alimentación de los pacientes de cáncer de mama sometidos a tratamientos con quimioterapia y radioterapia, incluyen: náuseas y

vómitos, pérdida de apetito o anorexia, estreñimiento, diarrea, fatiga o cansancio, llagas en la boca, sequedad de boca, dificultad para tragar, pérdida de peso, cambios en el sabor de la comida...etc. Aunque muchos problemas con la alimentación se deben al tratamiento, otras veces aparecen porque el paciente está preocupado, angustiado o tiene miedo.

Las recomendaciones dietéticas para los pacientes consisten en llevar una dieta equilibrada que proporcione al cuerpo las proteínas, grasas, azúcares, vitaminas y minerales que necesita para mantener la energía, reparar los tejidos sanos dañados por el tratamiento y mantener su sistema inmunológico en buenas condiciones. Los consejos habituales incluyen comer mucha fruta, verduras y cereales, con una moderada ingestión de carne y productos grasos y derivados de la leche. Además, es necesario beber agua y otros líquidos abundantemente. Sin embargo, para los pacientes que están en tratamiento, las recomendaciones se centran en ayudarlo a comer alimentos ricos en calorías y proteínas, como tomar más leche y queso (bajos en grasas) y huevos, así como usar más aceite de oliva virgen, mantequilla y margarina. En algunos casos se recomendará no comer alimentos ricos en fibras porque pueden empeorar problemas como la diarrea o las úlceras en la boca. Las diferencias se deben a que estos consejos están pensados para recuperar fuerza y energía.

Respecto a las vitaminas, minerales y suplementos dietéticos no hay ninguna evidencia de que los suplementos dietéticos o los remedios «naturales» puedan ayudar a vencer el cáncer e incluso en algunos casos pueden llegar a ser incluso contraproducentes. Actualmente, existe un auge publicitario respecto a alimentos y suplementos con alto contenido en soja. En los últimos años se ha postulado que la soja puede prevenir el desarrollo de cánceres dependientes de hormonas, como es el cáncer de mama, debido a su alto contenido de isoflavonas, que actuarían de una manera similar a los estrógenos naturales. Sin embargo, esta afirmación podría no ser cierta para las pacientes con cáncer de mama con presencia de receptores de estrógenos o que estén tomando tamoxifeno, ya que las sustancias presentes en la soja, tomadas en las altas dosis que se encuentran en los suplementos, podrían actuar como estímulo del crecimiento de la enfermedad debido a su actividad hormonal. Este problema no existe con las dosis habituales de soja presentes en una alimentación normal, por lo que no parece necesario evitar su consumo moderado.

En este caso, como la paciente presenta falta de apetito, además de las recomendaciones generales, se le podría dar los siguientes consejos prácticos: comer varias veces al día y poca cantidad de alimentos cada vez; comer cuando nos entre hambre, aunque sea a deshoras; la dieta debe variarse, probar recetas nuevas en la que cambien los sabores, la textura, usar especias, etc.; hay que tener en cuenta que nuestra apetencia y gustos podrían variar cada día; no es recomendable beber líquidos durante la comida, aunque hay que beber de 2 a 3 litros de agua al día; tomar limonada o zumo de naranja ya que las frutas ácidas parecen estimular el apetito; es recomendable enriquecer el alimento en calorías y proteínas

sin aumentar su volumen, así se puede añadir miel, nata, leche en polvo al alimento que se está preparando o añadir mantequilla, margarina, nata, crema de leche, queso a la pasta italiana, arroz, patatas...etc.; una forma de estimular el apetito es hacer un poco de ejercicio antes de las comidas y entre comidas, como por ejemplo caminar; que las comidas tengan olores y aromas suaves y que sea agradable, y consumirlas templadas o frías. A veces no tenemos fuerzas ni ganas para cocinar, por ello debemos pedirle a otra persona que cocine por nosotros o aprovechar cuando nos encontremos mejor para cocinar y congelar.

Además como nuestra paciente sufre náuseas y vómitos, para combatir estos síntomas puede: tomar para el desayuno alimentos secos, como tostadas o galletas con poca grasa; excluir los alimentos lácteos enteros y fritos, productos ácidos y zumos de frutas ácidas, salsas y comidas muy aderezadas; comer pequeñas cantidades, masticando bien los alimentos y varias veces al día; tomar bebidas o alimentos que se digieran fácilmente, cocinados al vapor o a la plancha y preferiblemente fríos; preferiblemente consumir alimentos con poco aroma; consumir infusiones como manzanilla, menta, anís, azahar o hierba luisa después de las comidas; beber líquidos a pequeños sorbos durante el día, evitando bebidas con gas, irritantes y no beber durante las comidas; en caso de vómitos ingerir líquidos 2 horas después, e iniciar la ingesta de alimentos con una dieta blanda.

10. Al ser el estado nutricional del enfermo de gran importancia para superar la enfermedad se debe valorar al inicio de la enfermedad como medida preventiva para estimar si es necesaria una intervención nutricional. En esta valoración se realizará una exploración física y tomar medidas antropométricas (peso, talla, se mide el pliegue tricipital, y la circunferencia muscular del brazo), se calcula el índice de masa corporal y se valora la pérdida de peso habitual. Además, se realizan encuestas dietéticas para evaluar la dieta y para averiguar cuánto se ha modificado por los efectos secundarios del tratamiento u otros motivos.

Para conocer el estado nutricional actual de la paciente, se registra su peso y su altura: la paciente pesa actualmente 57.8 kg y mide 1.70 m. Su peso habitual y al inicio del tratamiento era de 60.5 kg, por tanto, ha perdido 2.7 kg. El porcentaje de pérdida de peso habitual nos puede indicar una posible desnutrición.

Aplicando la fórmula correspondiente: Pérdida de peso (%)= $[(\text{Peso habitual}-\text{peso actual})/\text{peso habitual}]*100$, observamos que la pérdida de peso ha sido de un 4,5 %, por lo que al ser inferior al 5% en 1 mes no debemos preocuparnos, pero si hay que hacer un seguimiento. Calculamos también su IMC que fue de 20 empleando la fórmula: $\text{IMC} = \text{Peso (kg)}/\text{altura}^2 \text{ (m)}$. El valor obtenido indica que su peso es normal.

Hacemos adicionalmente alguna medida antropométrica más, como medir su pliegue tricipital (PT) y el perímetro del brazo (PB) para calcular la circunferencia muscular del mismo (CMB). Los valores obtenidos son 23,14 mm para el pliegue tricipital y 25,76 cm el perímetro

del brazo. Consultando las tablas correspondientes de percentiles de población adulta comprobamos que su pliegue está por encima del percentil 25 y es un 86% del percentil 50, en estas circunstancias no parece haber problema de desnutrición. Por otro lado, aplicamos la fórmula para el cálculo de la CMB: $CMB = PB \text{ (cm)} - [0,314 \times PT \text{ (mm)}]$. El valor obtenido fue 18.50, valor por encima del percentil 25 y es un 94,7% del percentil 50, por tanto no hay indicios de desnutrición. En conclusión, los datos antropométricos no nos indican desnutrición pero habría que hacer un seguimiento periódico y comprobar algunos parámetros bioquímicos. Finalmente, realizaríamos una encuesta sobre el tipo de alimentación que está siguiendo la paciente.

DEPRESIÓN ATÍPICA Y TOMA DE ALIMENTOS: INTERACCIÓN MEDICAMENTO- ALIMENTO

Asignaturas implicadas: Farmacología y Farmacoterapia I; Nutrición y Bromatología

Autores: I. Villegas Lama, R.M. Callejón Fernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Aplicar conocimientos farmacoterapéuticos y nutricionales en pacientes con depresión.
- Conocer posibles riesgos del uso de medicamentos antidepresivos: interacciones.
- Aprender estrategias para mejorar el uso de los medicamentos.
- Aplicar los conocimientos nutricionales para dar un consejo dietético, así como recomendaciones sobre hábitos alimentarios para evitar interacciones en pacientes tratados con IMAO.

PLANTEAMIENTO

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que interfiere con la vida diaria durante un período de tiempo prolongado, y que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración, ira o frustración. Esta perturbación mental constituye uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes en nuestra sociedad ya que, actualmente, alrededor de 350 millones de personas en el mundo padecen depresión, con una prevalencia anual superior en mujeres que en varones [1,2]. Hoy en día, la depresión es ya la segunda causa de años de discapacidad en el intervalo de edades entre 15 y 44 años en ambos sexos, y se prevé que en el año 2020 alcanzará el segundo lugar del ranking de años de discapacidad para todas las edades y en ambos sexos [3]. La depresión es, por tanto, una enfermedad común pero grave y la mayor parte de quienes la padecen necesitan tratamiento para mejorar. Si la depresión es leve, se puede tratar sin necesidad de medicamentos, pero cuando tiene carácter moderado o grave se pueden necesitar medicamentos y psicoterapia profesional. En su forma más grave, este trastorno puede conducir al suicidio [2]. El tratamiento farmacoterápico de la depresión se basa en la teoría del desequilibrio entre los sistemas de neurotransmisión y en la regulación de los receptores donde actúan las aminas biógenas, serotonina, noradrenalina y dopamina [4,5].

La depresión atípica ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes con depresión. Los síntomas abarcan comer y dormir en exceso, y el paciente puede sentirse como si estuviera sobrecargado, afectándose en gran medida por el rechazo [1].

Se plantea el caso de una señora de 56 años de edad que ingresa en el servicio de urgencias con valores de presión arterial de 210/120 mmHg, y que presenta cefalea de aparición brusca asociada a sensación de palpitaciones, náuseas y sudoración. Su historial clínico electrónico muestra que está diagnosticada de una depresión atípica con componente ansioso, y que se encuentra en tratamiento con Nardil (fenelzina) 15 mg/8 h v.o. La paciente, al ser preguntada por su situación, referenció que no sabía lo que le había ocurrido, pero que acababa de llegar a casa después de haber estado almorzando con unas amigas en un asador argentino, donde habían disfrutado de una abundante variedad de quesos curados y ensalada con ahumados como entrantes, habas con jamón, y chuletones de vaca, todo ello regado sólo con refrescos de cola en su caso (puesto que sabía que no debía consumir alcohol a pesar de gustarle mucho la cerveza de barril porque se estaba medicando), y sólo un trocito de tarta de chocolate como postre. La paciente recibió 10 mg de nifedipino vía oral, y se mantuvo en observación 24 h con monitorización electrocardiográfica y control de la presión arterial.

PREGUNTAS

1. ¿A qué grupo terapéutico pertenece fenelzina y cuál es su mecanismo de acción?
2. ¿A qué se debe la sintomatología que presenta la paciente?
3. ¿Qué tipo de interacción farmacológica se da en la paciente? ¿Cuál es el mecanismo por el que ocurre esta interacción?
4. ¿Con qué objetivo se le administra a la paciente nifedipino?
5. ¿Qué alimentos podría haber tomado con toda seguridad? Modifica su dieta en aquellos alimentos que consideres que han sido motivo de la interacción.
6. ¿Qué consejo dietético le darías a esta paciente? Cita algunas medidas de prevención que se deberían tener en cuenta para evitar las interacciones entre medicamentos y alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. MedlinePlus. Depresión. MedlinePlus. Información de salud para usted. En: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003213.htm>
2. OMS (Organización Mundial de la Salud). La depresión. Nota descriptiva N°369. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/#>

3. Álamo C, López-Muñoz F. Fármacos antidepresivos. In *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia*, pp. 345-382. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2012.
4. Lorenzo P, Moreno A. Velázquez. *Manual de farmacología básica y clínica*. 1ª edición, Ed. Panamericana, 2012.
5. Rodríguez R. Fármacos útiles en el tratamiento de la depresión. In *Guía de Farmacología y Terapéutica*. 3ª ed. pp. 87-91. Elsevier España, 2014.
6. MedlinePlus. Fenzina. MedlinePlus. Información de salud para usted. 2010 En: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682089-es.html>
7. SAS (Servicio Andaluz de Salud). Nardil. 2010 En: http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/farmaciadesevilla/porta lugcfarmacias evilla/images/docu/Gestion_suministro_Medicamentos/MedicamentosExtranjeros/InformacionPacientes/FENZINA__Nardil.pdf
8. NIH (National Institute of Health). Información importante sobre las medicinas y los alimentos. 2006 En: http://www.cc.nih.gov/cc/patient_education/drug_nutrient/maoi1sp.pdf
9. INSM (Instituto Nacional de Salud Mental). Depresión. 2009 En: http://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depresion/depresion_38791.pdf
10. Gil A. *Tratado de Nutrición*. Tomo IV. Ed. Médica Panamericana, 2010.
11. Rodríguez A, Solano M. Nutrición y Salud Mental: Revisión Bibliográfica. *Revista del Postgrado de Psiquiatría UNAH*. 2008, 1(3):1-5.
12. San Miguel MT, Sánchez JL. Interacciones alimento/medicamento. *Interacciones alimento-medicamento. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2011; 35:3-12.

SOLUCIÓN

1. La fenelzina [6,7] es un fármaco antidepresivo incluido en el grupo de inhibidores irreversibles de la monoaminoxidasa (IMAO). La MAO es un grupo de enzimas relacionadas y localizadas en la parte externa de la membrana mitocondrial, cuya función consiste en catabolizar la desaminación oxidativa de las aminas aromáticas como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. El bloqueo irreversible ejercido por fenelzina sobre la MAO produce aumento de la concentración y acumulación de estos neurotransmisores. El tratamiento con IMAO ha quedado prácticamente en desuso, y está indicado en las llamadas depresiones atípicas y en aquellas en que han fracasado otros antidepresivos.

2. La paciente tratada con IMAO podría presentar una crisis hipertensiva grave al haber ingerido alimentos ricos en un aminoácido vasoactivo llamado tiramina (quesos curados, pepinillos, habas, carne de res,...) [8]. Este cuadro sintomatológico también es conocido con el nombre de “enfermedad del queso”. Entre las manifestaciones clínicas de una crisis hipertensiva y que refiere el paciente se incluyen: cefalea intensa, sudoración, palpitaciones. En casos más graves esta interacción puede llegar a provocar la ruptura de una arteria en el cerebro y desencadenar una hemorragia intracraneal y colapso cardiovascular [4,9]. El médico debe proporcionarle al paciente que tome IMAO una lista completa de los alimentos, medicamentos, y sustancias prohibidas.

3. Interacción fármaco-alimento de tipo farmacodinámico. Esta reacción peligrosa se explica porque la tiramina, una amina natural presente en algunos alimentos, al no ser neutralizada (oxidada) por la MAO del cuerpo que se encuentra bloqueada a consecuencia de la medicación que toma la paciente, alcanza la circulación sistémica y da lugar a la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas, provocando así una reducción del diámetro de los vasos sanguíneos y un aumento de la presión arterial.

4. El nifedipino se emplea para tratar la presión alta (hipertensión arterial). Consideramos hipertensión arterial cifras superiores a 140/90 mm/Hg (es decir, 140 mm/Hg de presión sistólica y 90 mm/Hg de presión diastólica). Es un fármaco antagonista del Ca^{2+} perteneciente al grupo de las dihidropiridinas de acción rápida, con efectos antihipertensivo y antianginoso. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición del flujo de iones Ca^{2+} al tejido miocárdico y muscular liso de arterias coronarias y vasos periféricos. Actúa predominantemente sobre la circulación periférica relajando la musculatura lisa vascular y produciendo vasodilatación arterial a dos niveles:

- Vasodilatación periférica, con una reducción de la resistencia periférica o postcarga, lo que es útil en el tratamiento de la hipertensión arterial y el síndrome de Raynaud.
- Vasodilatación coronaria, con un aumento del flujo sanguíneo coronario y la oxigenación del miocardio, lo que es útil en el tratamiento de la angina de pecho.

5. De todos los alimentos que tomó, las habas con jamón, el chuletón de vaca y los refrescos no contienen altas cantidades de tiramina y, por tanto, podía tomarlos con toda seguridad. Sin embargo, los quesos curados, la ensalada con ahumados así como el chocolate de la tarta fueron los alimentos que le desencadenaron la interacción por contener altos contenidos de esta amina biógena. Por ello, la dieta se podría modificar de la siguiente manera:

- Sustituir los quesos curados por quesos frescos.

- Sustituir la ensalada de ahumados por cualquier ensalada que lleve lechuga, tomate, huevo..., pero que no contenga embutidos ni ahumados como ingredientes.
- Sustituir la tarta de chocolate por tarta de manzana, por ejemplo (que sólo lleva bizcocho y trozos de manzana).

6a) Consejo dietético [10]. El tipo de alimentación es fundamental para conseguir un buen estado nutricional, y un buen estado de salud, el cual no sólo significa la ausencia de enfermedad sino también la sensación de bienestar general, incluido el mental. Para conseguir ese buen estado nutricional es fundamental una alimentación que proporcione todos los nutrientes (hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales) que el organismo necesita para su correcto funcionamiento y en cantidades adecuadas. Por eso, es fundamental que el paciente lleve una dieta equilibrada.

Durante los episodios depresivos suele existir una falta de interés por la comida, es decir, se come menos y hay una tendencia a consumir aquellos alimentos que tienen un contenido alto en azúcares refinados. Es importante que en esos períodos procure seguir realizando una alimentación equilibrada con objeto de mantener un peso estable y asegurar un aporte adecuado de nutrientes. Debe controlar también el consumo de bebidas alcohólicas y estimulantes (café, té) que, aunque al principio pueden producir un efecto estimulante, posteriormente tienen efectos negativos sobre la evolución de su proceso.

Por otro lado, algunos estudios de investigación [11] parecen indicar que una alimentación deficiente en una vitamina del grupo B (el ácido fólico) y en un determinado tipo de ácidos grasos (los poliinsaturados) puede influir negativamente en la evolución de la depresión. De ahí que sea conveniente aconsejar una dieta con suficiente aporte de esos nutrientes.

Como se ha comentado anteriormente la medicación que está recibiendo puede provocar un aumento de la tensión arterial si consume una serie de alimentos que contienen tiramina [12]. Esta amina biógena se acumula principalmente en los productos que han sufrido un proceso de maduración o envejecimiento. Por ello, como norma general se aconseja consumir únicamente alimentos frescos o congelados en fresco. Además, pueden contener tiramina una serie de productos utilizados en la elaboración de salsas comerciales y en determinados platos de comida oriental, por lo que su consumo debe evitarse. Algunos ejemplos de alimentos a evitar son:

- Quesos (excepto frescos)
- Embutidos curados o cocidos
- Carnes sazonadas y extractos
- Hígado (patés)
- Pescado (conservas y semiconservas)

- Chocolate y derivados
- Chucrut, habas
- Aguacates, plátanos
- Bebidas fermentadas (vino, cerveza)
- Café, té

Por el contrario, los alimentos permitidos serían entre otros:

- Leche fresca
- Carne y pescado frescos
- Huevos
- Legumbres y féculas
- Galletas y postres
- Bebidas refrescantes
- Frutas
- Verduras
- Sopas

6b) Medidas de prevención [12]:

- Informar al paciente cómo deben tomarse el medicamento: horas, en ayunas, después de las comidas...
- Revisar la dieta del paciente, orientándole si fuese necesario sobre los alimentos que debe evitar.
- Implicar a los profesionales sanitarios en el consejo dietético:
 - ✓ Médico: conocer el riesgo y predecir los efectos adversos del fármaco.
 - ✓ Enfermero: conocer cuándo han de administrarse los medicamentos.
 - ✓ Dietista: son los responsables de suministrar las pautas dietéticas.
 - ✓ Farmacéutico: debería instruir al paciente, asesorar al médico y elaborar pautas de administración.
- Informar al paciente sobre la interferencia dietético-farmacológica.
- Vigilar el estado nutricional del paciente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE UN CASO DE FIEBRE BOTONOSA MEDITERRÁNEA. PROFILAXIS

Asignaturas implicadas: Fauna y Salud; Parasitología; Microbiología; Bioquímica y Biología Molecular I y II; Farmacología y Farmacoterapia I.

Autores: M. de Rojas Álvarez, C. Cutillas Barrios, R. Callejón Fernández, C. Sánchez-Porro Álvarez, I. Villegas Lama, J. L. Venero Recio

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Interpretación de una historia clínica.
- Realizar un diagnóstico clínico en función de los signos y síntomas de la enfermedad. Valorar la utilidad del mismo. Proponer pruebas diagnósticas alternativas.
- Interpretación de las pruebas bioquímicas realizadas al paciente y su relación con la sintomatología de la enfermedad.
- Identificar el agente etiológico y conocer la naturaleza y comportamiento del mismo.
- Identificar los artrópodos vectores de la enfermedad, su ciclo biológico y etología para proponer medidas de profilaxis y control.
- Aplicar conocimientos farmacoterapéuticos en pacientes con una zoonosis relativamente frecuente.
- Conocer posibles riesgos del uso de medicamentos antibacterianos.
- Aprender estrategias para mejorar el uso de los medicamentos.

PLANTEAMIENTO

Paciente de 50 años con antecedentes personales de alergia a la penicilina y derivados. No hipertensión arterial, no diabetes mellitus, no dislipidemias.

Durante los últimos 20 días el paciente refería varios episodios de fiebre termometrada de hasta 39 °C, que cedieron con paracetamol. Por este motivo acudió a urgencias, donde fue diagnosticado de “síndrome febril sin foco de corta evolución”. Acude a consulta de demanda clínica refiriendo que en los últimos tres días la fiebre es continuada cediendo parcialmente a medicación antitérmica, acompañada de intensas artralgiyas y mialgiyas de forma generalizada, más cefalea frontal opresiva. Durante la anamnesis el paciente no refiere sintomatología de vías respiratorias, no existe disnea, ni recorte de diuresis, ni síndrome miccional, no ha ingerido agua de pozo, ni carne o productos lácteos no higienizados.

Lesión necrótica rodeada de halo eritematoso en glúteo izquierdo (fig. 1) y exantema.

Se interroga de nuevo al paciente, indicando que en los últimos dos meses por motivo laboral ha tenido que realizar salidas al campo y que aproximadamente 4-5 días previos al inicio de la fiebre, en una de sus salidas al campo, notó que en la zona de la lesión descrita anteriormente le había picado algún artrópodo (fig. 2). Cuando ingresa en dicho centro, se le realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Hematimetría: leucocitos 5.300 con fórmula normal, hemoglobina 14,7, hematocrito 43, volumen corpuscular medio 98, plaquetas 141.000, velocidad de sedimentación globular 44.
- Coagulación: normal.
- Bioquímica: lactatodeshidrogenasa (LDH) 490, aspartato transaminasa (AST) 53, alanina aminotransferasa (ALT) 49, proteína C reactiva (PCR) 116, creatinina (CK) 108, glucosa, urea, creatinina, urato, bilirrubina, sodio, potasio, cloro, triglicéridos, colesterol, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), y proteínas totales normales.
- Radiología de tórax: sin hallazgos patológicos.



Figura 1



Figura 2

PREGUNTAS

1. ¿Cómo se denomina la lesión que aparece en la figura 1?
2. ¿De qué enfermedad puede tratarse y cuál es el agente etiológico?
3. ¿Cómo es el ciclo infeccioso?
4. ¿Cuáles son los géneros de garrapatas frecuentemente implicados en la transmisión de este agente infeccioso?

5. ¿Cómo debe retirarse la garrapata de la piel?
6. ¿Qué nos indica un aumento de actividad LDH sérica?
7. ¿Por qué utilizamos de manera rutinaria las medidas de actividad AST, ALT?
8. ¿Qué nos indicaría un aumento de actividad AST pero no de ALT?
9. ¿Guarda la respuesta anterior alguna relación con la actividad CK? Razona la respuesta.
10. ¿Qué indica un aumento de los niveles séricos de la proteína C reactiva?
11. ¿Qué síntomas son característicos?
12. ¿Qué pruebas diagnósticas se pueden realizar?
13. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico de elección de la fiebre botonosa mediterránea?
14. ¿Cuál es el mecanismo de acción de dicho fármaco?
15. Indique la posología y la forma de administración que debe seguir el paciente para un uso racional del medicamento.
16. ¿Existe alguna alternativa de tratamiento farmacológico para esta situación clínica?
17. ¿Qué medidas profilácticas recomendaría para futuras salidas al campo?

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Dosil. 2013 [acceso 13 Nov 2014]. En: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/48194/FT_48194.pdf
2. Baynes JW, Dominiczak MH. Bioquímica médica. Ed. Elsevier, 2005.
3. Brock D, Madigan MT, Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. Biología de los Microorganismos 12ª edición. Ed. Pearson, Addison Wesley, 2009.
4. Dermapixel. Blog de dermatología cotidiana. Fiebre botonosa mediterránea: el ataque de las garrapatas. 2012 [acceso 13 Nov 2014]. En: <http://www.dermapixel.com/2012/04/fiebre-botonosa-mediterranea-el-ataque.html>
5. Fernández-Rubio F. Artrópodos y salud humana. Anales del sistema sanitario de Navarra. Ciencias aplicadas. Gobierno de Navarra, 1999.
6. Gállego Berenguer J. Manual de Parasitología: morfología y biología de los parásitos de interés sanitario. Ediciones de la Universidad de Barcelona, 1998.

7. González Hernández A. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Ed. Elsevier, 2010.
8. Lorenzo P, Moreno A, Velázquez. Manual de farmacología básica y clínica. 1ª edición. Ed. Panamericana, 2012.
9. Prescott, Harley, Klein. Microbiología. 7ª edición. Ed. McGraw Hill, 2008.
10. Rovey C, Brouqui P, Raoult D. Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. Emerg Infect Dis. 2008, 14(9):1360-1367.
11. Sanfelieu I, Pons I, Segura F. Rickettsiosis en nuestro entorno. 2008.
12. Service M. Medical Entomology for Students. 5th edition. Ed. Cambridge, 2012.

SOLUCIÓN

1. Mancha negra o “tache noir”.
2. Fiebre Botonosa Mediterránea. El agente etiológico es *Rickettsia conorii*. El género *Rickettsia* pertenece a la familia Rickettsiaceae y actualmente consta de 28 especies. Son proteobacterias con morfología de pequeños cocos o bacilos Gram negativos, de tamaño entre 0,3-0,8 µm de ancho y 1,2 µm de largo y que tienen la peculiaridad de ser parásitos intracelulares obligados.
3. Las garrapatas infectadas transmiten la infección a su descendencia por vía transovárica. Los perros sobre todo y algunos roedores pueden actuar como reservorios. La transmisión al hombre se produce por la picadura de una garrapata infectada (en la zona del Mediterráneo por picadura de *Rhipicephalus sanguineus*). La garrapata permanece infectante durante toda su vida (unos 18 meses). No se transmite de persona a persona. Cuando un artrópodo se alimenta de la sangre de un animal infectado, las rickettsias presentes en la sangre entran en el artrópodo donde penetran en las células epiteliales del tracto gastrointestinal, se multiplican y pasan a las heces. Cuando el artrópodo se alimenta de un animal no infectado le transmite estas rickettsias.
4. La especie principalmente implicada en la transmisión pertenece al género *Rhipicephalus*, concretamente *R. sanguineus* (garrapata del perro) (Figura 2) pero otros géneros como *Hyalomma* también son responsables de la transmisión.
5. Con ayuda de unas pinzas se debe retener firmemente el gnatosoma y tirar lentamente hasta la extracción total del hipostoma. En ningún caso debe apretarse el idiosoma ya que, en el caso de que la garrapata tuviera algún agente infeccioso se facilitaría su entrada en el organismo.

6. La actividad LDH cataliza la reducción reversible de piruvato a lactato, utilizando NADH como cofactor. Se trata de una reacción prácticamente universal en todas las células por lo que un aumento de su actividad sérica se asocia con daño celular inespecífico.

7. De la respuesta anterior se deduce que se necesitan marcadores séricos más específicos. Entre ellos, destacan la medida conjunta de las actividades aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) que catalizan la transaminación reversible de aspartato a oxalacetato y de alanina a piruvato, respectivamente. Mientras la actividad AST es muy elevada en corazón e hígado, la actividad ALT es particularmente elevada en el hígado. Es por ello que la elevación concomitante de ambas actividades en suero suele denotar daño hepático.

8. De entrada nos indicaría que el aumento de AST no está relacionado con daño hepático. El corazón es especialmente rico en actividad AST por lo que podría denotar daño en dicho tejido, que requeriría, sin embargo, otros marcadores más específicos. El músculo esquelético también posee una actividad muy significativa AST, aunque no tan elevada como el corazón.

9. La actividad creatina quinasa cataliza la fosforilación dependiente de ATP para generar fosfocreatina, siendo especialmente elevada en músculo y corazón. Una elevación de la actividad CK sérica se asocia, por tanto, a daño muscular o cardíaco. Por lo tanto, elevaciones de las actividades AST y CK denotarían daño a uno de los dos tejidos antes mencionados. La sintomatología del paciente ayudará a precisar el origen de tales actividades. Una localización precisa del origen requeriría la medida de las distintas isoenzimas de la CK.

10. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda y un aumento de sus niveles en suero se asocia por tanto a procesos inflamatorios.

11. Tras un período de incubación variable de 1 a 3 semanas, la enfermedad comienza de forma súbita con escalofríos, fiebre alta, dolores articulares y musculares, dolor de cabeza y fotofobia. A los 3-5 días se producen lesiones cutáneas (exantema con escara de color oscuro) que pueden aparecer en el lugar de la picadura de la garrapata o en otras zonas de la piel, siendo característicos en tronco y extremidades. En algunas ocasiones el exantema es de aspecto purpúrico (vasculitis). En pacientes con enfermedades de base o en los que no se realiza un diagnóstico rápido el cuadro clínico se puede complicar con insuficiencia renal, meningoencefalitis, y fallo multiorgánico. Así pues, la **tríada clínica clásica** se caracteriza por fiebre, exantema y mancha negra.

12. El diagnóstico inicial suele ser clínico, fundamentado en los antecedentes de vida en medio rural y convivencia con perros, así como una clínica compatible con la enfermedad. Ante una

sospecha de rickettsiosis es importante recoger muestras de sangre y, si es posible, de biopsia de piel, además de suero del paciente, para poder realizar el cultivo en los centros donde sea posible. El diagnóstico específico se logra mediante:

- Aislamiento de las rickettsias en cultivo celular. Las muestras que se suelen utilizar son la sangre total heparinizada o bien las biopsias de las lesiones de la piel (mancha negra o exantema). No se han podido cultivar en ausencia de células hospedadoras, es por ello que las rickettsias no crecen en medios de nutrientes artificiales, por lo que se cultivan en tejidos de embriones (por lo general, se usan embriones de pollo). La adaptación de nuevas técnicas de cultivo (centrifugación Shell-vial) ha permitido identificar rickettsias en sólo 48-72 horas. Este método consiste en disponer de la capa celular en base de un tubo que permite, después de inocular la muestra, la centrifugación de ésta, lo que favorece el contacto de la bacteria con las células y permite un crecimiento mucho más rápido de las bacterias. El principal problema es su baja sensibilidad.
- Serología. El diagnóstico serológico es el más utilizado en clínica. De todas las técnicas serológicas que se han desarrollado, la Inmunofluorescencia indirecta (IFI) es la de referencia y la utilizada de modo más amplio en la actualidad para el diagnóstico, ya que es la que presenta mayor sensibilidad. La IFI permite detectar las diversas inmunoglobulinas (IgM, IgA, IgG) y, por tanto, ayuda a diferenciar entre infecciones recientes y el estado de portador (IgG). En la práctica clínica todas ellas se positivizan de forma tardía (a partir de la primera semana de iniciada la enfermedad), y la confirmación diagnóstica requiere esperar una seroconversión, que se produce entre la tercera y la cuarta semana, ya durante la convalecencia. Las técnicas de inmunoblot presentan, en algunos casos, una respuesta más temprana y pueden emplearse como técnicas confirmatorias.
- Técnicas moleculares. La aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite un diagnóstico rápido y específico, aunque su sensibilidad en muestras directas es baja y su principal utilidad es identificar especies de cultivos positivos por lo que es poco empleada en clínica para el diagnóstico.

13. El tratamiento de elección actual es la doxiciclina, ya que la buena respuesta a este antibiótico condiciona que en la práctica clínica no sean consideradas otras alternativas. La doxiciclina es un fármaco perteneciente al grupo de las tetraciclinas, por lo que es un agente bacteriostático de amplio espectro, que tiene actividad contra una amplia gama de gérmenes

tanto Gram positivos como Gram negativos, algunos anaerobios y otros gérmenes menos frecuentes.

14. La doxiciclina ejerce su mecanismo de acción mediante la inhibición de la síntesis de proteínas a nivel ribosomal, fijándose con gran afinidad sobre la subunidad 30S del ribosoma, interfiriendo así la unión del aminoacil-ARNt con el sitio aceptor (*locus A*) en el complejo formado por el ARNm y el ribosoma. Esto impide el agregado de nuevos aminoácidos en la cadena peptídica en formación.

15. La pauta de tratamiento con doxiciclina consiste en la administración de dosis de 100 mg/12h, manteniéndose el tratamiento al menos hasta el tercer día de la desaparición de la fiebre (normalmente 3-14 días), aunque se han propuesto regímenes de tratamiento más cortos, puesto que, según algunos autores, un día de tratamiento sería suficiente. Además, puesto que las tetraciclinas producen cambios de coloración permanentes en los dientes, tratamientos tan cortos no tendrían riesgo de generar esta reacción adversa en los niños, de manera que también podrían utilizarse en pediatría. Según la ficha técnica aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en su última revisión llevada a cabo en diciembre de 2013, la forma de administración correcta de la doxiciclina consiste en que el paciente tome siempre este medicamento en el transcurso de una comida, acompañado de un vaso grande de agua (200 ml), y dejando transcurrir al menos una hora antes de tumbarse o acostarse, debido al posible riesgo de daño esofágico que comporta la toma de este medicamento. Y puesto que el paciente hace salidas frecuentes al campo por motivos profesionales, se le debe advertir que se han observado reacciones de fotosensibilidad en forma de quemadura solar en algunos individuos tratados con tetraciclinas, incluyendo doxiciclina, por lo que si va a estar expuesto a la luz solar directa o ultravioleta, deberá interrumpir el tratamiento a la primera evidencia de eritema cutáneo.

16. Una alternativa de tratamiento es la josamicina oral, un macrólido que ha probado su eficacia a dosis de 1g/8h x 5 días (50 mg/kg cada 12 horas en niños), y que constituye una alternativa en niños y embarazadas. El cloranfenicol, nuevos macrólidos y fluoroquinolonas se considerarían como tercera elección.

17. Entre las medidas profilácticas que se pueden adoptar cabe mencionar: Evitar sentarse o tumbarse en zonas de vegetación, sobre todo aquéllas en las que habitualmente pasta ganado. Usar ropa oscura, ya que las garrapatas se ven atraídas por los colores claros, y que cubra tobillos y rodillas. Empleo de repelentes. Autoexamen y retirada de garrapatas antes de 24 horas para evitar la parálisis flácida por garrapatas y control de los animales de compañía y los de explotación ganadera mediante acaricidas.

ESTAMOS SECOS... ¿PODRÍAMOS CONSUMIR EL AGUA DEL POZO?

Asignaturas implicadas: Sanidad Ambiental; Nutrición y Bromatología

Autores: J. J. Marín López, F.J. Heredia Mira, M.L. González-Miret Martín

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Manejar la legislación relativa a los criterios sanitarios de la calidad del agua destinada al consumo humano.
- Conocer algunos parámetros relevantes en la determinación de la calidad de las aguas.
- Tomar conciencia de los riesgos sanitarios derivados del consumo de aguas contaminadas.
- Valorar algunos aspectos del abastecimiento de aguas para su uso en la industria alimentaria.

PLANTEAMIENTO

Una pedanía de 256 habitantes situada en una zona ganadera presenta problemas de abastecimiento de agua que se agravan durante los meses de verano. La escasez de agua es crónica y las filtraciones un problema constante. Tampoco existe red de saneamiento, evacuándose las aguas residuales que se generan a pozos ciegos.

El ayuntamiento al que pertenece la aldea decide afrontar la situación y estudia diferentes posibilidades para garantizar el suministro de agua. Se valora el uso de aguas subterráneas mediante la construcción de un pozo. Durante la realización del sondeo se toman muestras y se realiza una analítica completa. En la Tabla 1 se muestran algunos de los resultados obtenidos.

Tabla 1. Resultados de los datos analíticos

Parámetro	Valor paramétrico	Parámetro	Valor paramétrico
Arsénico	62 µg/l	Calcio	187 mg/l
Cadmio	0.002 µg/l	Magnesio	53 mg/l
Cobre	45 µg/l	Aldrín	0.01 µg/l
Mercurio total	No detectado	Dieldrín	0.02 µg/l
Nitratos	263 µg/l	Lindano	11 µg/l
DDT	7 µg/l	Permetrina	Trazas
DDE	12 µg/l	Plomo	60 µg/l
Cadmio	3.5 µg/l	Coliformes	No detectados
Cianuro	36 µg/l	Oxidabilidad	69 mg/l
Cobre	0.8 mg/l	pH	6.8
Cromo	43 µg/l	Turbidez (UNF)	7

PREGUNTAS

1. ¿Qué parámetros exceden los límites admisibles para el agua destinada al consumo humano?

Elabore una hipótesis sobre el origen más probable de cada uno de los contaminantes en exceso.

2. ¿Qué nos indica el valor de oxidabilidad del agua?

3. ¿Qué caudal sería necesario para que se autorizase la captación del agua del pozo para consumo humano en la pedanía?

4. ¿Cuáles son los principales riesgos para la salud asociados al consumo de este agua según los distintos contaminantes presentes en exceso?

5. ¿Cuál es su valoración final respecto a la calidad del agua? ¿Recomendaría algún tipo de potabilización?
6. ¿Podría utilizarse este agua en una industria de procesamiento de carne para la limpieza de los equipos?

BIBLIOGRAFÍA

1. Espigares García M, Fernández-Crehuet M, Moreno Abril O y Espigares Rodríguez E. Agua de consumo y salud: riesgos actuales. Estado de la cuestión: alimentación, medio ambiente y salud. Observatorio DKV de Salud y Medio Ambiente en España, 2008.
2. Aguas de consumo humano. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/saludAmbLaboral/calidadAguas/consumoHumano.htm>
3. García-Villanova Ruiz RJ. Nuevo siglo, nuevos riesgos sanitarios y ambientales en el agua. Rev. Salud Ambient. 2003;3(2): 77-85.
4. Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano (BOE 45 del 21/02/2003).

SOLUCIÓN

1. Según el Artículo 5 del RD 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano, el agua de consumo humano deberá ser salubre y limpia. Es decir, que no contenga ningún tipo de microorganismo, parásito o sustancia, en una cantidad o concentración que pueda suponer un riesgo para la salud humana, y cumpla con los requisitos especificados en las partes A y B del anexo I.

En este caso, arsénico, nitratos, plomo, hidrocarburos, oxidabilidad y turbidez superan los límites admisibles. También se detectan plaguicidas (DDT [prohibido por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) en 1972], DDE, lindano, aldrín, dieldrín y permetrina) cuya suma total supera el valor paramétrico establecido para el total de los plaguicidas.

2. **Nitratos:** uso de fertilizantes en agricultura, vertido de aguas residuales o lixiviados de los purines y estiércol de granjas. La principal fuente de contaminación en acuíferos se debe al uso excesivo de fertilizantes nitrogenados y posterior arrastre por las aguas de lluvia o riego.

Plomo: es un metal tóxico presente en la corteza terrestre de forma natural. Su uso en diferentes aplicaciones ha provocado en ciertas zonas una importante contaminación ambiental. Como hipótesis para justificar su presencia podría contemplarse la presencia en el

suelo o en las aguas superficiales de plomos procedentes de la munición de caza, plomadas utilizadas en la pesca, vertido de pinturas, reciclado o desguace de baterías, vertidos accidentales de combustible, etc.

Arsénico: disolución del mineral presente en rocas y en el suelo por donde fluye el agua, contaminación industrial o por uso el uso de plaguicidas arsenicales (trióxido de arsénico, arseniato de calcio, arseniato de plomo, etc).

DDT: uso como insecticida (prohibido en Europa en los años 70). Se empleó de forma intensiva con anterioridad a esa fecha lo que unido a que no disponemos de maquinaria metabólica para degradarlo y a los procesos de bioacumulación, han provocado que su distribución en el medio ambiente sea muy amplia (suelo, cadena trófica, aguas subterráneas...). El resto de plaguicidas han podido filtrarse debido a su uso en tareas agrícolas y ganaderas.

Hidrocarburos pueden proceder de incendios forestales, quema de rastrojos, filtraciones o derrames de combustible (desde una gasolinera, maquinaria agrícola, bidón de combustible,...).

El exceso de **turbidez** se debe a la presencia de materiales en suspensión, arcilla, limos, coloides orgánicos, descarga de efluentes (aguas residuales), etc. Por encima de 5 UFN (unidades de formacina nefelométrica, como medida de la turbidez) las partículas podrían proteger a los microorganismos de los efectos de la desinfección, pudiéndose estimular la proliferación bacteriana.

3. La oxidabilidad es un parámetro indicador de la cantidad de materia orgánica presente en el agua (natural, artificial, biodegradable o no) y sugiere procesos de contaminación por aguas residuales o residuos agrícolas. También el exceso de materia orgánica puede proceder de las excretas de la cabaña ganadera.

El valor obtenido indica un exceso de materia orgánica que podría originar compuestos organohalogenados durante el proceso de potabilización (desinfección con cloro). Debería investigarse, además, la cantidad de oxígeno disuelto en el pozo a distintas profundidades y descartar la existencia de una zona anóxica susceptible de producir gases como el sulfuro de hidrógeno (SH₂).

4. Según el Artículo 7 del RD 140/2003 (Captación del agua para el consumo humano): la dotación de agua deberá ser suficiente para las necesidades higiénico-sanitarias de la población y el desarrollo de la actividad de la zona de abastecimiento, como objetivo mínimo debería tener 100 litros por habitante y día.

5. **Nitratos.** Si el agua contaminada con nitratos se emplea en la preparación de biberones podría provocar cianosis en los lactantes por metahemoglobinemia, un trastorno sanguíneo en

el que se produce una cantidad anormal de metahemoglobina, una forma oxidada de la hemoglobina con una mayor afinidad por el oxígeno. En este caso la hemoglobina puede transportar el oxígeno pero es incapaz de liberarlo de forma eficaz en los tejidos. Esta intoxicación no ocurre en niños de mayor edad ni en adultos.

Los nitratos también pueden reducirse a nitritos e inducir la formación de nitrosaminas, relacionadas con ciertos tipos de cáncer (estómago). Los nitratos también son potentes vasodilatadores y pueden inducir efectos cardiovasculares (sólo en dosis elevadas). Los nitratos también pueden producir la eutrofización de las aguas por exceso de nutrientes.

El **arsénico** es potencialmente mortal ingerido en dosis elevadas. La exposición crónica puede afectar a la piel (hiperpigmentación cutánea en parches, queratosis y otras lesiones dérmicas) y provocar cáncer (pulmón, piel y vejiga).

Los **plaguicidas** pueden producir efectos agudos (dermatitis, convulsiones, pérdida de conciencia o depresión respiratoria) y efectos crónicos (trastornos neurológicos y/o reproductivos, cáncer y mutagénesis). El **DDT** afecta principalmente al sistema nervioso periférico y central, sistema endocrino y al hígado. El riesgo se magnifica debido a procesos de bioacumulación a través de la cadena trófica. Está documentada la presencia de DDT en la leche materna pasando los residuos del pesticida, de madres a hijos, a través de la lactancia.

Hidrocarburos: pueden provocar dolores de cabeza y mareos, adormecimiento de pies y piernas, efectos en la sangre, sistema inmunitario, pulmones, piel y ojos. Ciertos compuestos de los TPH pueden afectar la reproducción y el feto en animales. Un compuesto presente en los hidrocarburos, el benceno, se ha demostrado como carcinogénico en seres humanos. El benzo(A)pireno es considerado como posible carcinógeno.

Plomo: La población infantil es la más sensible a la exposición al plomo. Puede provocar retraso mental, trastornos de conducta, problemas de aprendizaje, talla reducida, anemia, alteraciones gastrointestinales. En adultos se ha asociado con fatiga y agresividad.

6. **“Agua no apta para el consumo humano con riesgos para la salud”** (RD 140/2003, art 17, 4b).

7. No podría utilizarse por la industria en la cadena de procesado de carne. La industria alimentaria debe cumplir lo relativo a los requisitos de agua de consumo recogidos en el RD 140/2003 y en la Orden SCO, siempre que el agua se emplee para limpiar, preparar, cocinar y congelar los alimentos, así como cuando se emplea para la limpieza de superficies que estén en contacto con los alimentos o para el almacenamiento o distribución de agua. Como única excepción, la industria alimentaria puede utilizar agua con un pH inferior al indicado en el anexo I del citado RD (hasta 4.5 unidades de pH). Los requisitos de agua de consumo no se

aplicarán a las aguas que no estén en contacto con los alimentos o que se utilicen en su procesado (por ejemplo, aguas de un circuito cerrado de refrigeración).

ESTILO DE VIDA Y ENFERMEDADES CRÓNICAS

Asignaturas implicadas: Salud Pública; Bioquímica del Envejecimiento

Autores: L.M. Béjar Prado y R. Martínez de Pablos

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la magnitud del problema que representan las enfermedades crónicas a nivel global, así como el estilo de vida, considerado como saludable, para poder prevenirlas.

PLANTEAMIENTO

Francisco, un hombre de 45 años con sobrepeso, acude al médico tras realizarse una analítica de rutina, ya que últimamente adquiere muchos procesos infecciosos como, por ejemplo, catarros.

Su médico le advierte que tiene un poco alto el colesterol (210 mg/dL), así como la glucosa en sangre (115 mg/dL). Además, le toma la tensión que está en 14/9.

Francisco le cuenta al médico que su padre ha sufrido desde temprana edad hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión y obesidad; que éste, hace algunos años, sufrió un infarto de miocardio y que, recientemente, ha sido diagnosticado de Alzheimer.

Francisco está preocupado pues teme que su genética le lleve irrevocablemente a padecer los mismos trastornos que su padre, así como otros muy frecuentes en nuestro entorno y que conoce que han padecido otros familiares como, por ejemplo, cáncer o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

PREGUNTAS

1. ¿Qué son las enfermedades crónicas (EC)?
2. ¿Cuáles son las principales EC?
3. ¿Por qué son importantes las EC?
4. ¿Las EC sólo presentan un componente genético en su etiología?
5. ¿Qué estrategias puede seguir Francisco para prevenir la aparición de EC?
6. ¿Qué recomendarías a Francisco para mantener en buen estado su sistema inmune?

BIBLIOGRAFÍA

1. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, d'Espaignet ET, Mathers CD, Stevens GA, et al. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet* 2010; 376: 1861-8.
2. Espinosa-Oliva AM, de Pablos RM, Villarán RF, Sarmiento M, Herrera AJ, Machado A. Proaging effects of stress: a review. *Approaches to aging control* 2010; 14: 33-54.
3. Fratiglioni L, Winblad B, von Strauss E. *Physiol Behav.* Prevention of Alzheimer's disease and dementia. Major findings from the Kungsholmen Project. 2007; 92(1-2): 98-104.
4. *Global Health Risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.* Geneva, World Health Organization, 2009.
5. Hernández-Aguado I, Lumbreras-Lacarra B. Epidemiología general de las enfermedades crónicas. Estrategias de prevención. En: Sierra-López A, Sáenz-González MC, Fernández-Crehuet J, et al. *Medicina Preventiva y Salud Pública.* 11ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L. Masson; 2008. p. 809-25.
6. Instituto Nacional de Estadística. Sociedad. Salud. Defunciones según la Causa de Muerte 2012. [acceso 7 de noviembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
7. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades crónicas y promoción de la salud. Prevención de las enfermedades crónicas. Las enfermedades crónicas: la principal causa de mortalidad. [acceso 7 de noviembre de 2014]. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/part1/es/index1.html.
8. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26 Suppl 1: S1-58.

SOLUCIÓN

1. Las EC son trastornos orgánicos o funcionales de larga duración, que evolucionan, por lo general, lentamente, que no se transmiten de persona a persona y que obligan a una modificación del modo de vida del individuo.
2. Las cuatro principales EC son las enfermedades cardiovasculares (especialmente las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares), el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas (especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma) y la diabetes. A estas hay que añadir otra serie de EC, especialmente prevalentes en la tercera edad, como las enfermedades neurodegenerativas.

3. Actualmente, a nivel mundial, las EC constituyen la principal causa de mortalidad pues se cobran más vidas que el resto de causas combinadas.

Mortalidad cruda por enfermedades crónicas: En 2008, a nivel mundial, de los 57 millones de defunciones que se produjeron, 36 millones (63,2%) se debieron a EC, lo que supone el doble del número de defunciones correspondiente al conjunto de todas las enfermedades infecciosas (incluidos el VIH/SIDA, la tuberculosis y la malaria), las enfermedades maternas y perinatales y las carencias nutricionales. De esos 57 millones de defunciones, las enfermedades cardiovasculares fueron responsables de 17 millones (29,8%), el cáncer de 7,6 millones, (13,3%), las enfermedades respiratorias crónicas de 4,2 millones (7,4%) y la diabetes de 1,3 millones (2,3%). En 2012, en España, se produjeron 402.950 defunciones. De ellas, 122.097 se debieron a enfermedades cardiovasculares (30,3%), 110.993 a tumores (27,5%), 47.131 a enfermedades respiratorias crónicas (11,7%) y 9.987 a diabetes (2,5%). La suma combinada de estas causas de muerte asciende a 290.208 defunciones, representando el 72,0% del total de fallecidos.

Mortalidad prematura por enfermedades crónicas: En 2008, a nivel mundial, 9 millones de defunciones por EC se produjeron en personas menores de 60 años, (el 25% de la mortalidad asociada a las EC). En 2012, en España, de las 290.208 defunciones que se produjeron por enfermedades cardiovasculares, tumores, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes, 43.187 ocurrieron en personas menores de 60 años (14,9%).

4. El componente genético es uno de los factores etiológicos de las EC, pero no el único. Cada vez hay más y más evidencias de que los factores conductuales o del estilo de vida (alimentación, consumo de tabaco, consumo de alcohol, desarrollo de ejercicio físico, etc.) y los factores ambientales (infecciones, agentes químicos, estrés, desordenes metabólicos, etc.) pueden inducir modificaciones epigenéticas y éstas pueden estar asociadas a muchas EC.

5. Se ha demostrado que hay ciertos factores de riesgo sobre los que se puede actuar para disminuir el riesgo de padecer este tipo de enfermedades, y son los denominados factores de riesgo modificables.

Los cuatro principales factores de riesgo modificables son el consumo de tabaco, una dieta malsana, la inactividad física y el uso nocivo del alcohol. A su vez, estos cuatro factores de riesgo, y otras causas metabólicas/fisiológicas subyacentes, contribuyen a los llamados factores de riesgo intermedios: la hipertensión, la hipercolesterolemia y el sobrepeso/obesidad.

Siguiendo una serie de sencillas indicaciones sobre el estilo de vida como, por ejemplo, consumir un mínimo de 5 piezas de frutas y/o raciones de verduras al día, consumir un máximo de 3 raciones de carnes rojas (ternera, cerdo, cordero) a la semana, realizar un

mínimo de 150 minutos de ejercicio físico, al menos moderado, a la semana, etc., contribuyen a mantener unos parámetros adecuados de tensión arterial, colesterol, índice de masa corporal y glucosa en sangre. La elevación en estos parámetros, por ejemplo, incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, lo que conlleva a un mayor riesgo de sufrir la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

También se debe evitar la exposición a ciertos agentes neurotóxicos, como pesticidas y disolventes o protegerse adecuadamente si es necesario trabajar con ellos. El estrés psicosocial es también un factor de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, además, se han descrito varios factores protectores, como son el nivel de estudios elevado, mantener una buena red social y actividades de ocio, hacer ejercicio físico y llevar una dieta equilibrada. Algunos componentes de la dieta como el café, el té y el vino tinto también protegen de las enfermedades neurodegenerativas.

6. A partir de los 18 años en adelante y durante la mayor parte de nuestra vida vamos envejeciendo y lentamente las defensas van perdiendo su eficiencia. Esto, por supuesto, puede acelerarse si no nos cuidamos debidamente. Es posible mantener nuestro sistema inmunitario en equilibrio con cosas muy sencillas como hacer una dieta alimenticia rica en vitaminas y minerales que potencien las defensas, que además integre fibra suficiente y antioxidantes. Es importante evitar las carencias alimenticias de cinc, ya que este mineral es necesario para el buen funcionamiento del sistema inmune. Así mismo, la ingesta de probióticos puede ayudarnos a mantener el sistema inmune en buen estado. Otros factores son dormir 8 horas diarias como mínimo, hacer actividad física moderada, caminar de una a dos horas diarias, no consumir drogas ni tabaco y no abusar del alcohol. También es muy importante huir del estrés y mantener una actitud positiva en nuestra vida.

GESTIÓN DE STOCKS: COMPRA DE PROTECTORES SOLARES

Asignaturas implicadas: Legislación y Gestión y Planificación Farmacéutica; Atención Farmacéutica y Medicamentos y Práctica Sanitaria; Laboratorio de Farmacia

Autores: P. Muñoz Fernández, A. Ramos Carrillo, M.C. Monedero Perales

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Profundizar en el temario de las asignaturas y adquirir las habilidades necesarias para el dominio de las herramientas necesarias para:
 - Analizar y conocer el stock de la farmacia.
 - Clasificar correctamente el stock básico.
 - Tener un stock que se adapte a tus necesidades.
 - Ser eficaz en la gestión de compras.
 - Analizar, en función de los márgenes comerciales, las posibles alternativas.
 - Dar valor a través del asesoramiento individualizado del uso de productos solares.

PLANTEAMIENTO

Os presentamos un caso real en la gestión de compras e indicación del stock de protectores solares en una oficina de farmacia de la provincia de Sevilla, producto con un perfil de ventas típicamente estacional con diferentes aspectos a resolver.

Se recomienda leer y consultar los documentos de apoyo que se ofrecen en Excel para realizar los cálculos y responder a las cuestiones planteadas.

El contenido del caso se estructura en dos apartados o planteamientos teóricos que corresponde a escenarios distintos y cuatro cuestiones a resolver.

1ª parte. Se acerca la Feria de Sevilla y el buen tiempo parece que acompaña y este año lucirá el sol. Decidimos comprar los protectores solares de temporada para cubrir nuestras necesidades en base a unas estadísticas de las ventas del año pasado (Tabla 1). No obstante sabemos que el año pasado las ventas fueron flojas debido a un tiempo de poco sol, y tiempo muy irregular.

2ª parte. Estamos a principios de Julio y como habíamos previsto este año el tiempo es estupendo luce el sol tanto, que estamos agotando nuestras existencias de protectores solares y decidimos comprar más una segunda vez al laboratorio. Decidimos ser prudentes con el fin

de no quedarnos a final con un exceso de unidades al finalizar la temporada, ya que sabemos que más tarde será más complicado darle salida a este producto. La opción escogida se presenta en la Tabla 4.

Tabla 1 Estadísticas de ventas de productos solares de 2013. Marzo Abril, Mayo Junio Julio Agosto Septiembre Octubre Total.

Descripción	Stk.		octubre	septiembre	agosto	junio	julio	mayo	abril	marzo	Total
ANTHELIOS SPF-40 AC FLUIDO EXTREMO LA	0	V	0	0	0	0	1	0	1	0	2
ANTHELIOS XL 50+ CREMA LA ROCHE POSAY	0	V	0	0	0	0	0	1	0	0	1
BRONZAGE DERM BRONCEADOR ULTRA-RAP	0	V	0	0	0	0	0	0	0	1	1
COMODYNES SELF-TANNING COLOR UNIFOR	0	V	1	1	1	0	1	0	1	0	5
FOTOPROTECTOR ISDIN EXT F40 MEDUSA200	0	V	0	0	0	1	1	0	0	0	2
FOTOPROTECTOR ISDIN F25 PED MEDUS	0	V	0	0	0	0	1	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN COMPACT SPF-50+ M	0	V	0	0	0	0	2	0	0	0	2
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM LOCION PED	1	V	0	0	0	0	1	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-40 CRE	2	V	0	0	0	1	0	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-40 HIDR	0	V	0	0	0	1	0	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-40 PEDI	0	V	0	0	0	0	1	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-40 REF	0	V	0	0	0	0	0	1	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CO	9	V	0	0	0	1	1	1	1	0	4
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CR	19	V	0	0	1	0	0	1	0	0	2
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ LOT	0	V	0	0	0	0	1	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPRAY PEDI	0	V	0	0	0	1	1	0	0	0	2
FOTOPROTECTOR ISDIN HAIR FLUID 100 ML	7	V	0	0	0	0	0	0	1	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN PEDIATRICS GEL-CR	9	V	0	0	0	3	1	0	2	0	6
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-15 GEL CREMA 2	10	V	0	0	0	1	1	1	0	0	3
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-25 LOCION HIDR	4	V	0	0	0	1	0	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-30 FUSION FLUID	20	V	0	0	0	0	0	0	1	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-30 GEL-CREMA	5	V	0	0	0	0	1	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-30 LOTION SPRA	12	V	0	0	1	0	0	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50 LOTION SPRA	1	V	0	0	2	0	0	0	0	0	2
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50 TRANSPAREN	2	V	0	0	0	0	1	0	0	0	1
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	16	V	1	0	1	0	0	3	2	1	8
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	10	V	1	0	0	0	0	0	1	0	2
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	6	V	0	1	1	0	0	1	2	0	5
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION GEL	16	V	1	0	1	0	0	1	0	0	3
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	1	V	1	0	0	4	1	3	3	1	13
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	14	V	0	0	1	1	0	2	4	0	8
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT FLU	11	V	0	0	0	0	1	0	2	0	3
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT LOCI	8	V	0	0	0	2	4	1	1	0	8
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT TRA	14	V	0	0	3	1	0	0	0	0	4
FOTOLTRA 100 ISDIN SPOT PREVENT FUSION	3	V	0	0	1	1	4	3	2	1	12
TOTAL	200		5	2	13	19	25	19	24	4	111

Este año adelantamos que será un buen año y decidimos comprar algo más que el año anterior. El laboratorio nos ofrece para las siguientes referencias las siguientes bonificaciones ver Tabla 2.

Tabla 2 Condiciones comerciales del laboratorio. Unidades Bonificación Descripción.

Descripción	Unidades	Bonificación	PVL	Totales
FOTOULTRA 100 ISDIN SPOT PREVENT FUSION	6	2	12,9	77,40
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT LOCI	3	1	10,66	31,98
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT TRA	5	2	15,21	76,05
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	3	1	9,65	28,95
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	5	2	16,37	81,85
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	3	1	12,44	37,32
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	6	1	12,32	73,92
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CO	6	1	14,06	84,36
COMODYNES SELF-TANNING COLOR UNIFOR	6	1	3,98	23,88
			Subtotal	515,71
			IVA+ RE	135,12
			Total factura	650,83

Realizada la compra, la factura del laboratorio asciende a XXXX euros ver Tabla 3.

Tabla 3. Factura de compra de laboratorio en el planteamiento primero.

Descripción	Unidades	Bonificación	PVL	Factura de compra
FOTOULTRA 100 ISDIN SPOT PREVENT FUSION	12	4	12,9	154,80
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT LOCI	9	3	10,66	95,94
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT TRA	10	4	15,21	152,10
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	9	3	9,65	86,85
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	10	4	16,37	163,70
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	9	3	12,44	111,96
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	6	1	12,32	73,92
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CO	6	1	14,06	84,36
COMODYNES SELF-TANNING COLOR UNIFOR	6	1	3,98	23,88
			Subtotal	947,51
			IVA+ RE	248,25
			Facturado total	1.195,76

Tabla 4. Factura de compra de laboratorio en Julio en el planteamiento segundo.

Descripción	Unidades	Bonificación	PVL	Factura de compra
FOTOULTRA 100 ISDIN SPOT PREVENT FUSION	6	1	12,9	77,40
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT LOCI	6	1	10,66	63,96
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT TRA	6	1	15,21	91,26
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	6	1	9,65	57,90
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	6	1	16,37	98,22
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	6	1	12,44	74,64
FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	6	1	12,32	73,92
FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CO	6	1	14,06	84,36
COMODYNES SELF-TANNING COLOR UNIFOR	6	1	3,98	23,88
			Subtotal	645,54
			IVA+ RE	169,13
			Facturado total	814,67

PREGUNTAS

1. Calcular, utilizando el archivo Excel adjunto, el precio de venta al público (PVP) de todas las referencias en base al margen que queremos conseguir de un 38%.
2. Decidimos mantener los precios, como estrategia comercial, ya que sabemos que ahora no es adecuado subir el precio PVP al cliente. Esta decisión cambia las condiciones con respecto a la primera compra. Por ello, calcule ¿qué margen obtendremos en la segunda compra en el caso de vender todas las unidades?
3. Con respecto a la venta de estas unidades, si decidimos también mantener PVP señala cuál es el margen medio de la compra de primavera y verano que obtendremos al final después de la venta de todos los antisolares comprados esta temporada de 2014.
4. Con el conocimiento galénico y conociendo las necesidades específicas con la intención de dar valor y aconsejar convenientemente señala en este caso de protectores solares que formulación recomendaría en el caso de un niño pequeño con historial de dermatitis atópica.

SOLUCIÓN

1 Cálculo del PVP de todas las referencias:

Bonificación	Producto	Descripcion	PVL	PVL con bonif	PVL con IVA+RE	PVP	Corrección	Margen	Total Ingresos si vendemos todas las unidades	Factura de compra					
4		FOTOULTRA 100 ISDIN SPOT PREVENT FUSION	12,9	9,68	12,21	19,69	CORRECTO	38,00%	315,09	154,80					
3		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT LOCI	10,66	8,00	10,09	16,27	CORRECTO	38,00%	195,28	95,94					
4		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT TRA	15,21	10,86	13,71	22,11	CORRECTO	38,00%	309,60	152,10					
3		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	9,65	7,24	9,13	14,73	CORRECTO	38,00%	176,78	86,85					
4		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	16,37	11,69	14,76	23,80	CORRECTO	38,00%	333,21	163,70					
3		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	12,44	9,33	11,77	18,99	CORRECTO	38,00%	227,89	111,96					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	12,32	10,56	13,33	21,49	CORRECTO	38,00%	150,46	73,92					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CO	14,06	12,05	15,21	24,53	CORRECTO	38,00%	171,71	84,36					
1		COMODYNES SELF-TANNING COLOR UNIFOR	3,98	3,41	4,31	6,94	CORRECTO	38,00%	48,61	23,88					
Subtal bonificación										947,51	Subtotal				
24										21%	Margen medio	Ingresos	248,25	IVA+ RE	
101										5,2	Total	38,00%	1928,64	1.195,76	Total factura

2. Margen obtenido en la segunda compra:

Bonificación	Producto	Descripcion	PVL	PVL con bonif	PVL con IVA+RE	PVP	Margen	Corrección	Total Ingresos si vendemos todas las unidades	Factura de compra					
1		FOTOULTRA 100 ISDIN SPOT PREVENT FUSION	12,9	11,06	13,95	19,69	29,14%	CORRECTO	137,85	77,40					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT LOCI	10,66	9,14	11,53	16,27	29,14%	CORRECTO	113,92	63,96					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT TRA	15,21	13,04	16,45	22,11	25,60%	CORRECTO	154,80	91,26					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	9,65	8,27	10,44	14,73	29,14%	CORRECTO	103,12	57,90					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	16,37	14,03	17,71	23,80	25,60%	CORRECTO	166,60	98,22					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	12,44	10,66	13,46	18,99	29,14%	CORRECTO	132,94	74,64					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	12,32	10,56	13,33	21,49	38,00%	CORRECTO	150,46	73,92					
1		FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CO	14,06	12,05	15,21	24,53	38,00%	CORRECTO	171,71	84,36					
1		COMODYNES SELF-TANNING COLOR UNIFOR	3,98	3,41	4,31	6,94	38,00%	CORRECTO	48,61	23,88					
Subtal bonificación										645,54	Subtotal				
9										Margen medio	Corrección	Ingresos	169,13	IVA+ RE	
63										Total	30,96%	CORRECTO	1180,02	814,67	Facturado total

3. Margen medio con ventas de Primavera y Verano:

Unidades	Bonificación	Descripcion	PVL	PVL con bonif	PVL con IVA+RE	PVP	Margen	Corrección	Total Ingresos si vendemos todas las unidades	Factura de compra
18	5	FOTOLTRA 100 ISDIN SPOT PREVENT FUSION	12,9	10,10	12,74	19,69	35,30%	CORRECTO	452,95	232,2
15	4	FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT LOCI	10,66	8,42	10,62	16,27	34,74%	CORRECTO	309,20	159,9
16	5	FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ PEDIAT TRA	15,21	11,59	14,62	22,11	33,87%	CORRECTO	464,40	243,36
15	4	FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	9,65	7,62	9,61	14,73	34,74%	CORRECTO	279,90	144,75
16	5	FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ GEL-CREMA	16,37	12,47	15,74	23,80	33,87%	CORRECTO	499,81	261,92
15	4	FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	12,44	9,82	12,39	18,99	34,74%	CORRECTO	360,83	186,6
12	2	FOTOPROTECTOR ISDIN SPF-50+ FUSION FLUI	12,32	10,56	13,33	21,49	38,00%	CORRECTO	300,93	147,84
12	2	FOTOPROTECTOR ISDIN EXTREM SPF-50+ CO	14,06	12,05	15,21	24,53	38,00%	CORRECTO	343,43	168,72
12	2	COMODYNES SELF-TANNING COLOR UNIFOR	3,98	3,41	4,31	6,94	38,00%	CORRECTO	97,21	47,76
Subtotal unidades	Subtal bonificación								1593,05	Subtotal
95	27								417,38	IVA+ RE
Total Unidades	122								3108,66	Facturad o total
							Margen medio	Corrección	Ingresos	
							35,33%	CORRECTO	3108,66	2.010,43

4. Para proteger la delicada piel de los niños, asegurando una piel sana a largo plazo. Y para los casos de pieles atópicas y/o con tendencia atópica la Formulación debe de cumplir los siguientes requisitos:

- Que proteje inmediatamente tras su aplicación gracias a su sistema de filtros UV-A/UV-B fotoestables, sin necesidad de esperar 30 minutos antes de la exposición solar.
- Formulación altamente hidratada con vitamina E y otros antioxidantes y aceites nutrientes.
- Sin conservantes, sin colorantes sin perfume y sin emulsionantes PEG.
- Muy alta resistencia al agua (very water resistant)
- Excelente tolerancia cutánea garantizada incluso en pieles sensibles o con tendencia atópica.

INSUFICIENCIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGÍA, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Asignaturas implicadas: Farmacología y Farmacoterapia II; Atención Farmacéutica, Medicamentos y Práctica Sanitaria; Fisiopatología; Biofarmacia y Farmacocinética

Autores: M. Álvarez de Sotomayor, M. Cano Rodríguez, M. Millán Jiménez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardíaca.
- Conocer los fármacos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, relacionando su mecanismo y efectos farmacológicos con la fisiopatología de la enfermedad.
- Reconocer la importancia del control de los electrolitos séricos en el control del paciente con insuficiencia cardíaca.
- Reconocer indicadores de seguridad y efectividad del tratamiento del paciente con insuficiencia cardíaca.
- Reconocer la importancia del conocimiento de los parámetros farmacocinético en el establecimiento de regímenes posológicos.

PLANTEAMIENTO

Paciente varón de 70 años y 69 kg, diagnosticado de Insuficiencia Cardíaca (IC) desde hace 3 años y que está siendo tratado desde hace 1 año con: Nebivolol 5 mg (1-0-0), Captopril 25 mg (1-1-1), Torasemida 10 mg (1-0-0), Espironolactona 25 mg (1-0-0 en días alternos).

Acude a consulta refiriendo los siguientes síntomas: ortopnea de dos días de evolución, y desde hace dos semanas disnea en reposo, fatiga, debilidad, palpitaciones y edema de miembros inferiores.

Se le realizan pruebas y se mide la fracción de eyección (FE) resultando un valor de 38%. El ritmo sinusal aparece alterado y la presión arterial controlada. También se le realiza una analítica general que aporta los siguientes valores (creatinina y electrolitos normales): Glucosa: 110 mg/dL, urea: 0,35 g/L creatinina 1,1 mg/dL, electrolitos séricos: Na⁺ 125mEq/L, K⁺ 2.7 mEq/L, Mg⁺⁺ 1,2 mEq/L

Tras ser evaluado por su médico, este le prescribe Digoxina, indicándole la siguiente pauta posológica: iniciar el tratamiento con una dosis de carga de 1 mg fraccionada en tres

dosis cada 8 horas (0,5 mg, 0,25 mg y 0,25 mg), continuando con una dosis de mantenimiento de 0.25 mg cada 24 horas y evaluando la respuesta clínica antes de administrar cada dosis adicional.

PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son los mecanismos compensatorios implicados en la sintomatología de la insuficiencia cardíaca y la progresión de la enfermedad?
- 2.- ¿Con qué se asocia la disnea en la insuficiencia cardíaca? En caso de edema pulmonar, ¿cuál es el mecanismo por el cual se produce el edema pulmonar y qué consecuencias tiene?
3. ¿Cómo se explica la presencia de edema en los miembros inferiores?
4. ¿Cómo se explica la presencia de fatiga, debilidad y palpitaciones?
- 5.- Identifica el grupo terapéutico-farmacológico al que pertenece cada uno de los fármacos empleados en el tratamiento del paciente
6. ¿Qué papel desempeñan Nebivolol y Captopril en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca? Justifica su empleo en relación a los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad
7. En el tratamiento del paciente podemos encontrar dos fármacos diuréticos con diferentes efectos sobre la concentración sérica de potasio. Relaciona dichas diferencias con el mecanismo de acción de cada uno de ellos. ¿Cuál debería ser retirado si existiera un aumento del potasio sérico?
8. Antes de comenzar el tratamiento con digoxina, pidió una analítica para valorar la concentración de potasio en sangre. ¿Cómo influye la concentración sérica de este ión en los efectos de digoxina? Relaciona la respuesta con el mecanismo de acción
9. Las guías terapéuticas recogen que el paciente debe ser tratado con la mayor dosis tolerada de nebivolol. ¿A qué se refiere? ¿Qué indicadores de seguridad debemos emplear para ajustar dicha dosificación?
10. ¿Qué parámetros monitorizarías para realizar un seguimiento de la efectividad y de la seguridad de los diuréticos?
11. ¿Qué puntos debe recoger un plan de seguimiento y educación para la salud para un paciente con insuficiencia cardíaca?
12. Para conseguir la digitalización del paciente, se inicia el tratamiento con una dosis de carga ¿cuál sería la justificación?

13. ¿Por qué la dosis de carga de digoxina se ha fraccionado en diferentes dosis?
14. Para el ajuste de la posología el médico se ha interesado por los niveles de creatinina sérica ¿Cuál es el motivo? ¿Qué otros parámetros tendrá que tener en cuenta a la hora de valorar los niveles de creatinina?
15. ¿Qué tipo seguimiento será necesario, durante la administración de la digoxina, para conocer la efectividad y seguridad del tratamiento?

BIBLIOGRAFÍA

1. Florez J. Farmacología Humana, 6ª edición. Ed. Elsevier España, 2013.
2. Rang HP. Farmacología, 7ª edición. Elsevier, 2012.
3. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) – CIMA. Disponible en: <http://agemed.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
4. Guía Clínica de Insuficiencia Cardíaca: tratamiento y seguimiento. Disponible en: <http://www.fisterra.com>
5. Manual de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Servicio Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, 2011. Disponible en: <https://www.sergas.es/gal/Publicaciones/Docs/AtEspecializada/PDF-2057-ga.pdf>
6. Gutiérrez Vázquez IR. Fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico. 1ª edición. Ed. Panamericana, 2011.
7. Mattson Porth C. Fisiopatología. Salud-enfermedad un enfoque conceptual. 7ª edición. Ed. Panamericana, 2006.
8. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Peraire Guitart C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética, vol. 1. Ed. Síntesis, 2013.

SOLUCIÓN

1. Cuando la función de bomba del corazón se haya deprimida, se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores neuroendocrinos para tratar de mantener el gasto cardíaco y la presión arterial, asegurando el riego de los órganos, pero sus efectos adversos son numerosos:

La primera respuesta a la caída de la tensión arterial es la activación del sistema nervioso simpático (SNS), que produce un aumento de las catecolaminas circulantes

fundamentalmente de la noradrenalina, que aumenta la contractilidad, la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción. Estos aumentos de contractibilidad y frecuencia hacen que aumenten las necesidades de oxígeno del miocardio, lo que incrementa el riesgo de isquemia cardíaca y arritmias. La vasoconstricción excesiva produce un aumento de postcarga, que finalmente conduce a hipertrofia ventricular que acaba produciendo una disminución de la contractilidad y perpetua la insuficiencia cardíaca. Así mismo, la vasoconstricción reduce el flujo sanguíneo a los tejidos favoreciendo la hipoxia tisular.

Por otro lado, también estimulado por el SNS, se produce una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y un aumento de la hormona antidiurética (ADH) que va a producir retención de agua y electrolitos, aumentando la poscarga, y que va a contribuir a la congestión venosa sistémica y pulmonar. Además la angiotensina II es un potente vasoconstrictor y favorece la hipertrofia ventricular.

2. La disnea se asocia la congestión pulmonar. El empeoramiento de la misma sugiere la posibilidad de edema pulmonar agudo.

El edema se produce a partir de un aumento de la presión diastólica final tanto de ventrículo como de aurícula izquierda que conduce a una elevación de la presión venosa pulmonar y que finalmente aumenta la presión hidrostática en los capilares, causando primero edema el espacio intersticial y posteriormente edema intraalveolar, inundando el alveolo con líquido y llevando a hipoxemia arterial.

3. El edema periférico se establece cuando se presenta un aumento de la presión venosa sistémica debido a la congestión venosa que aumenta la presión hidrostática en los capilares sistémicos.

4. La fatiga y la debilidad se relaciona con la pobre perfusión de los tejidos, en concreto del músculo esquelético por el gasto cardíaco disminuido, a lo cual contribuye la vasoconstricción compensatoria que contribuye a reducir el flujo sanguíneo a los tejidos favoreciendo la hipoxia tisular, y el edema pulmonar que conduce a la poca oxigenación de la sangre arterial.

5. En la siguiente tabla se muestra el grupo terapéutico-farmacológico al que pertenece cada uno de los fármacos:

Fármaco	Grupo
Nebivolol	Beta-bloqueante. Antagonista de los receptores β_1 selectivo.
Captopril	Inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA)
Torasemida	Diurético del asa o de alto techo
Espironolactona	Diurético ahorrador de potasio. Antagonista de aldosterona
Digoxina	Cardiotónico. Inhibidor de Na^+ - K^+ ATP-asa

6. En el desarrollo de la IC y en respuesta a la reducción del volumen minuto, se ponen en marcha mecanismos de compensación encaminados a mantener el volumen minuto y la presión arterial. Destacan la activación del sistema nervioso simpático con la liberación de noradrenalina (NA) a nivel cardíaco y la activación sistémica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A largo plazo, estos dos sistemas son responsables tanto de los síntomas como de las complicaciones de la insuficiencia cardíaca. Su regulación por medios farmacológicos contribuyen a la reducción de la sintomatología, a un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad y a la reducción de la mortalidad, ya que reduce la isquemia miocárdica.

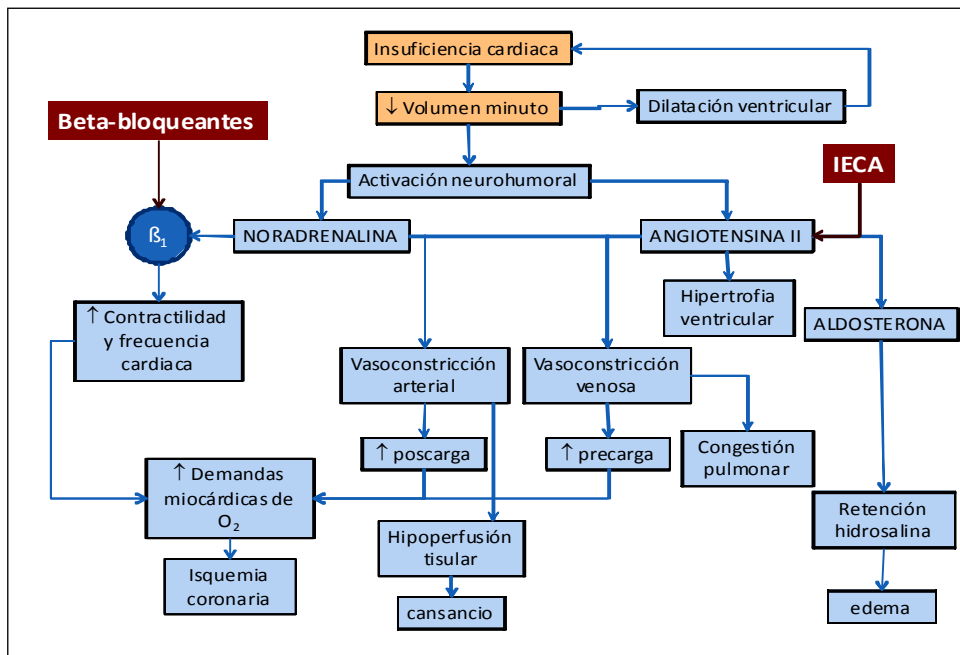


Figura 1. Efecto de los Beta-bloqueantes y los IECA sobre los mecanismos neurohumorales compensatorios presentes en la IC.

7. Los dos fármacos diuréticos que se incluyen en el tratamiento del paciente son: Torasemida y Espironolactona. Torasemida es un diurético del asa (o alto techo) cuya acción se debe a la inhibición del cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de la rama ascendente del Asa de Henle. Este efecto consigue reducir en un 25% la reabsorción de Na^+ y por tanto conduce a una aumento de la concentración de Na^+ en la orina tubular. Esta mayor cantidad de Na^+ va a intercambiarse (en parte) por K^+ en el tubo distal y colector favoreciendo la secreción de K^+ a la orina tubular y pudiendo provocar hipopotasemia.

Espironolactona es un antagonista de Aldosterona y su lugar de acción en la nefrona se localiza en el túbulo colector. La aldosterona favorece la absorción del Na^+ en los túbulos distales promoviendo la síntesis de canales de Na^+ y favoreciendo la acción de transportadores de Na^+ al interior de la nefrona. Este Na^+ se intercambia por K^+ de forma que la reabsorción de Na^+ trae como consecuencia la eliminación de K^+ . La acción de Espironolactona, como antagonista del receptor de aldosterona por consiguiente, sería tanto evitar la absorción de Na^+ y la eliminación de K^+ , de ahí que se denomine “diurético ahorrador de potasio” y que pueda provocar hiperpotasemia. Por tanto, en el caso de que el paciente sufriera hiperpotasemia, el diurético que debería ser retirado es Espironolactona.

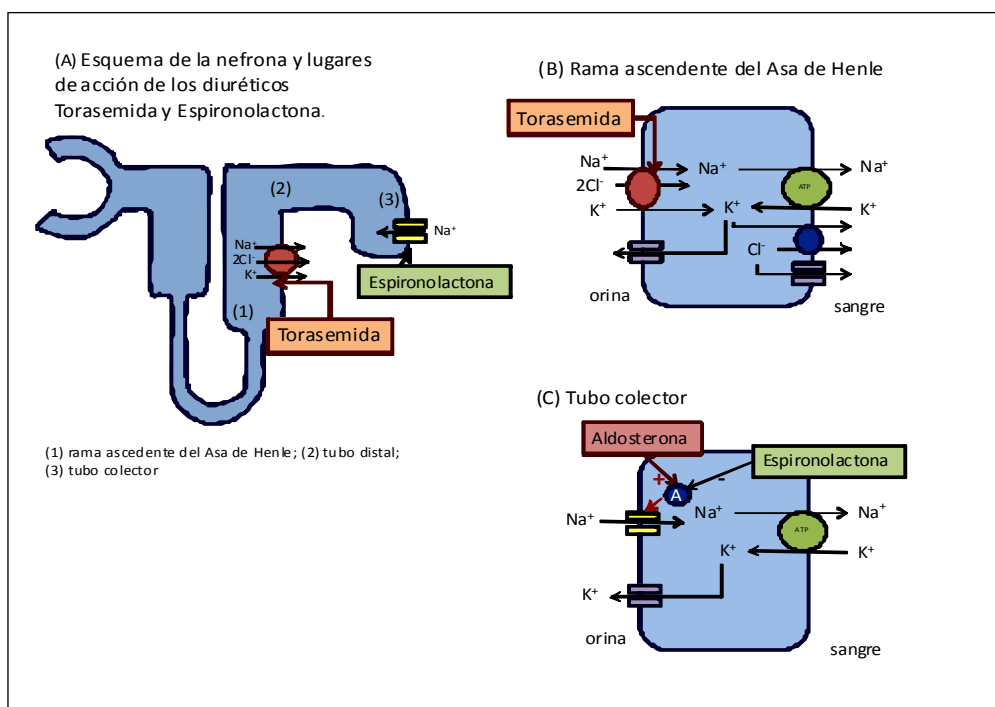


Figura 2. Mecanismo de acción y efectos de Torasemida y Espironolactona sobre la concentración sérica de potasio.

8. El tercer catión en este mecanismo es el K^+ . Altas concentraciones de K^+ en sangre (hiperpotasemia) reducen el efecto de digoxina, e incluso la intoxicación digitálica es tratada con sales de potasio. Por el contrario la hipotasemia aumenta la acción del digoxina y favorece la aparición de efectos tóxicos. Para poder inhibir la Na^+/K^+ ATP-asa, digoxina debe unirse ella en la subunidad α , y esto ocurre cuando dicha proteína se encuentra fosforilada. Este paso se encuentra regulado por K^+ , de forma que cuando hay exceso de K^+ se promueve la desfosforilación de la Na^+/K^+ ATP-asa y por tanto la afinidad de digoxina por su sitio de acción se queda reducida.

9. A pesar de que los betabloqueantes tienen efectos positivos sobre los pacientes con IC, existe el riesgo de que la reducción de la fuerza de contracción que provocan sea negativa para la enfermedad. La dosificación debe individualizarse y optimizar la dosis de mantenimiento para cada paciente (1, 4). Siguiendo las instrucciones de la ficha técnica del medicamento comprobamos que se debe iniciar el tratamiento por 1.25 mg, y doblar la dosis cada dos semanas o incluso cada mes (4) hasta un máximo de 10 mg diarios. Los principales parámetros que debemos vigilar en el paciente están relacionados con la seguridad y los denominamos

“indicadores de seguridad”. Estos son: frecuencia cardíaca y presión arterial. Asimismo debemos vigilar si existe empeoramiento (manifestado por edemas y cansancio) de la IC.

10. La efectividad de los diuréticos la podemos valorar por la presencia de edemas, el peso del paciente (el edema provoca un aumento de peso llamativo en poco tiempo) y la diuresis. Un aumento de más de 2 kg de peso en 3 días requerirá un aumento de la dosis de diuréticos al doble que debería volver a reajustarse una vez se haya vuelto al peso inicial (4). En este paciente, el diurético cuya dosificación podría ajustarse con este criterio es Torasemida. En cuanto a la seguridad de los diuréticos es interesante monitorizar la concentración de iones (potasio y magnesio fundamentalmente pero la analítica suele incluir un estudio completo) y a la función renal (aclaramiento de creatinina o creatinina sérica) que puede deteriorarse con Espirinolactona y el IECA. Se debería realizar una analítica a la semana de instaurar el tratamiento, al mes durante los tres primeros meses y cada 6 meses a partir de entonces (5). Por último, torasemida puede contribuir a la aparición de hipotensión ortostática.

11. Los pacientes con IC deben seguir unas recomendaciones dietéticas y deben también aprender a identificar los síntomas asociados al agravamiento de su enfermedad o a las reacciones adversas de su medicación. Por tanto, la primera acción de educación para la salud iría encaminada a mejorar el conocimiento del paciente. Los puntos a valorar tanto en la acción educativa como en el seguimiento al paciente serían: Control del peso (un aumento de más de 2 kg en 3 días indica agravamiento), restricción hídrica (si la IC está avanzada y hay hiponatremia limitar la ingesta de líquido a 1.5 l/día), restricción sódica (<2gr de sal al día si descompensación, <3gr día si estables), actividad física adecuada a su patología, vacunación y anemias. En el seguimiento no debe faltar el control de la función renal e iones en plasma. El incumplimiento y la falta de adherencia es otro problema cuya existencia habría que valorar, ya que este paciente tiene una pauta posológica complicada y cinco medicamentos. Por tanto, en el caso de que no cumpla correctamente la posología podemos ofrecer un sistema SPD para favorecerlo así como de nuevo insistir en las medidas educativas.

12. Al presenta la digoxina una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 1-2 días, la concentración plasmática en el estado estacionario tardaría en alcanzarse de 5 a 10 días ($5 \cdot t_{1/2}$), por lo tanto, los efectos terapéuticos también tardarían ese tiempo. Este inconveniente se puede solucionar administrando una dosis inicial suficiente para alcanzar el estado estacionario con la primera dosis (dosis de carga) y mantener esos niveles plasmáticos de fármaco con una dosis de mantenimiento adecuada.

13. La dosis de carga supone un incremento elevado de los niveles plasmáticos y teniendo en cuenta que la digoxina presenta un estrecho margen terapéutico (0.0008-0.002 µg/ml), al fraccionar la dosis evitamos riesgos de toxicidad.

14. La digoxina presenta una alta excreción renal por lo que el deterioro de la función renal sería causa de aparición de efectos tóxicos al aumentar los niveles plasmáticos, ya que la semivida de eliminación se ve incrementada. Considerando el grado de deterioro renal sería necesario un ajuste de la posología.

Una medida aceptada para estimar la función renal sería la cuantificación de la tasa de filtración glomerular (TFG) a través del aclaramiento de creatinina, utilizándose para ello ecuaciones estimativas como la de Cockcroft y Gault, en la que se consideran diferentes parámetros que pueden afectar al aclaramiento de creatinina; como son la edad, sexo y peso del paciente.

15. En el supuesto de que la función renal sea normal se debe revisar la respuesta clínica antes de cada dosis adicional, controlado la frecuencia cardiaca en reposo y realizado electrocardiogramas.

Si la función renal se encuentra alterada sería necesaria la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina para evitar posibles intoxicaciones. La toma de muestras, para llevar a cabo la monitorización, se debe realizar cuando las concentraciones plasmáticas de fármaco se encuentren en el estado estacionario.

INSUFICIENCIA RENAL: CORRECCIÓN DE POSOLOGÍA

Asignaturas implicadas: Fisiopatología; Farmacología y Farmacoterapia III y Farmacia Clínica; Biofarmacia y Farmacocinética

Autores: M. Cano Rodríguez, M. C. Monedero Perales, M. Millán Jiménez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer los mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia renal.
- Reconocer los efectos adversos de la intoxicación por cardiotónicos.
- Conocer la importancia de la estimación de la función renal en el ajuste posológico de determinados fármacos.

PLANTEAMIENTO

Paciente varón de 70 años de edad y 69 kg. Debido a una insuficiencia cardiaca diagnosticado hace tres años está en tratamiento con digoxina. Es un paciente polimedcado debido a diversas patologías propias de su edad. En analíticas anteriores no se encontraron hallazgos relevantes en los parámetros bioquímicos básicos.

Desde hace unos tres meses manifiesta los siguientes síntomas: anorexia, apatía, mareos, fatiga, visión borrosa, bradicardia y arritmias, hipersalivación, náuseas, vómitos, dolor abdominal y debilidad muscular. El paciente no presenta disuria, pero sí disminución de la diuresis en los últimos días y edema en manos y pies. Refiere prurito junto con palidez y sequedad cutaneomucosa.

Tras hacerle una analítica se observan los siguientes valores:

SANGRE		Valores de referencia
Glucosa	105 mg/dL	70 - 110 mg/dL
Hematíes	3,9 mill/ μ l*	4,5-5,6 mill/ μ l
Hemoglobina	10,5 g/dL*	14-18 g/dL
Hematocrito	40 %*	42-52 %
Creatinina	4.2 mg/dL*	0,6 - 1,2 mg/dL

Urea	170 mg/dl*	10-50 mg/dL
Na	132 mEq/L*	135-145 mEq/dL
K	6,5 mEq/L*	3.5-5.5 mEq/dL
Albumina	1,8 g/dL*	3,5-5 g/dL
ORINA		
Na	220 mEq/dL	40-220 mEq/dL
K	15 mEq/dL*	25-125 mEq/dL
Albúmina	0,9 g/L*	0.3 g/L
Creatinina	0,8 mg/dL*	1 - 1,6 g/dL
Urea	8,9 mg/dl*	10-50 mg/dL

PREGUNTAS

1. De acuerdo con los síntomas que manifiesta la paciente y los datos de la analítica, ¿Qué trastornos está desarrollando el paciente? ¿Qué datos de la analítica nos hacen sospechar de la patología? Explicar por qué
2. ¿Cuál es la fisiopatología de la anemia que presenta? ¿y del prurito?
3. ¿A qué cree que se deben los síntomas que refiere el paciente, que no se achacan la enfermedad que está desarrollando?
4. ¿Cómo ha influido la insuficiencia renal en la aparición de la intoxicación digitálica?
5. Una vez superada la intoxicación digitálica y teniendo que continuar con el tratamiento de digoxina ¿qué medidas se deberían llevar a cabo para evitar una nueva intoxicación?
6. ¿Cuál sería la función renal del paciente durante la intoxicación digitálica? Calcular utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault.

$$Clcr = \frac{(140 - edad) \times peso}{72 \times Ccrs} \quad (ml/min)$$

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverthorn UD. Fisiología Humana. Un enfoque integrado. 4ª edición Ed. Médica Panamericana, 2008.
2. Gutierrez Isauro. Fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico. 1ª edición. Ed. Panamericana, 2011.
3. Porth. Fisiopatología. Salud-enfermedad un enfoque conceptual. 7ª edición. Ed. Panamericana, 2006
4. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) – CIMA. Disponible en: <http://agemed.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
5. Doménech Berrozpe J., Martínez Lanao J., Peraire Guitart C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética, vol. 1. Ed. Síntesis, 2013.

SOLUCIÓN

1. En el caso de enfermos de edad avanzada con insuficiencia cardíaca existe el riesgo de desarrollar insuficiencia renal. En este caso, nos lo indican las alteraciones urinarias, la retención de líquidos y el malestar general.

El nivel en sangre de **creatinina** sérica es el dato más objetivo y fiable para conocer cómo funcionan los riñones. De este dato podemos calcular el porcentaje de función renal (filtrado glomerular). A medida que la creatinina sube en sangre vemos que el porcentaje de función renal o filtrado baja.

El **potasio** es un mineral que hay en sangre que ayuda a que el corazón y los músculos trabajen apropiadamente. Procede fundamentalmente de la dieta (frutas y verduras, chocolate, frutos secos etc.). Debe mantenerse en unos niveles muy estrictos (3.5-5.5 meq/l) porque su aumento o disminución, aunque sea leve, puede producir graves alteraciones en nuestro organismo, fundamentalmente el corazón. Cuando no funcionan bien los riñones, este mineral se elimina menos por la orina y por tanto aumenta en la sangre, pudiendo llegar a niveles peligrosos.

Normalmente, los riñones filtran la **urea** de la sangre, pero cuando los riñones no funcionan bien, la cantidad de urea filtrada es menor y aumenta en la sangre. El aumento de urea puede producir malestar digestivo como náuseas y vómitos y cuando los niveles son muy altos, alteraciones en el nivel de conciencia (uremia)

La **albúmina** es una proteína plasmática. Un nivel bajo de albúmina en la sangre puede deberse a que fallo renal que favorece su pérdida por orina en grandes cantidades, ya que se

altera la barrera de filtración glomerular. La presencia de albúmina en orina puede ser normal cuando es inferior a 30 mg/dl al día. Cuando aumentan esos valores en orina se dice que hay albuminuria y suelen aparecer edemas en extremidades debido a la pérdida de la presión osmótica que ejerce la albúmina en la sangre y la consecuente extravasación de líquido hacia el espacio intersticial.

La retención de líquido por la disminución de la función renal, (filtración glomerular) contribuye al desarrollo de edema.

2. Los pacientes con insuficiencia renal presentan disminución de la producción de eritropoyetina, la cual estimula la producción de hematíes en la médula ósea. Por lo que en la IRC se encuentra disminuida la formación de los hematíes que da lugar a la **anemia**

La pérdida progresiva de la función renal trae consigo alteraciones importantes en la homeostasis del calcio y el fosfato, especialmente la pérdida progresiva de la capacidad renal para sintetizar vitamina D, conduciendo a una hipocalcemia, la cual induce **hiperparatiroidismo secundario** que hace que el calcio de los huesos se deposite en tegumentos y piel produciendo **prurito**, siendo la evolución final **osteodistrofia renal**, por desmineralización ósea.

3. Debido a una posible IR el paciente puede estar teniendo problemas de toxicidad debido a la digoxina. En la ficha técnica (http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/34566/FT_34566.pdf) de la digoxina se indica:

En general, las reacciones adversas por digoxina dependen de la dosis y ocurren a dosis más elevadas que las que se precisan para conseguir un efecto terapéutico. En consecuencia, las reacciones adversas son menos comunes cuando se utiliza digoxina dentro del intervalo de dosis recomendado o dentro del intervalo de concentraciones terapéuticas en suero y se presta una cuidadosa atención a las condiciones y medicación que se administra paralelamente.

De tipo cardíaco: La toxicidad por digoxina puede ser la causa de **varias arritmias** y alteraciones de la conducción. También puede aparecer toxicidad cardíaca a dosis terapéuticas en pacientes que se encuentran en condiciones que pueden alterar su sensibilidad a digoxina

No cardíacas: Estos se encuentran relacionados principalmente con una sobredosis pero pueden aparecer a causa de niveles sanguíneos temporalmente altos debidos a una rápida absorción. Incluyen **anorexia, náuseas y vómitos** y normalmente desaparecen a las pocas horas de haber ingerido el fármaco. También puede aparecer diarrea. Puede producirse ginecomastia con la administración a largo plazo.

Se han comunicado **debilidad, apatía, fatiga, malestar**, dolor de cabeza, **alteraciones en la visión**, depresión e incluso psicosis como efectos adversos que afectan al sistema nervioso central.

La digoxina administrada por vía oral también se ha relacionado con isquemia intestinal y, raramente, con necrosis intestinal.

Las erupciones cutáneas de tipo urticaria o escarlatiniforme, son reacciones raras a digoxina y pueden estar acompañadas de eosinofilia pronunciada. Muy raramente, la digoxina puede causar trombocitopenia.

4. La principal vía de eliminación de la digoxina es la excreción renal del fármaco inalterado por lo que una insuficiencia renal puede provocar, dependiendo del grado de deterioro de la función renal, acumulación hasta alcanzar niveles tóxicos.

5. Dada la importancia de la insuficiencia renal como factor de riesgo en la intoxicación digitálica, se debería llevar a cabo la individualización posológica del fármaco según la función renal del paciente. Para ello se estimaría tasa de filtración glomerular (TFG) a través del aclaramiento de creatinina, utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault.

Tras establecer la nueva pauta posológica se llevaría a cabo la monitorización de los niveles de digoxina y creatinina para evitar una nueva intoxicación.

6.

$$Clcr = \frac{(140 - edad) \times peso}{72 \times Ccrs} \quad (ml/min)$$

$$Clcr = \frac{(140 - 70) \times 69}{72 \times 4.2} = 15.97 \text{ ml}/min$$

Insuficiencia renal moderada (Clcr entre 10 y 30 ml/min)

LA LECHE ME SIENTA MAL, ¿PUEDO TOMAR YOGURT?

Asignaturas implicadas: Bioquímica clínica y Patología Molecular; Nutrición y Bromatología.

Autores: A. Castaño Navarro; M. L. Escudero Gilete; A. J. Meléndez Martínez; M. L. Morales Gómez; I. M. Vicario Romero

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Diferenciar alergia e intolerancia alimentaria
- Conocer la fisiopatología de la intolerancia a la lactosa y su diagnóstico.
- Consejos dietéticos y tratamiento.
- Etiquetado.

PLANTEAMIENTO

África es una estudiante de farmacia. Últimamente ha incrementado su consumo de leche por que le han explicado los beneficios del calcio para la salud. Sin embargo, ha empezado a sentir molestias intestinales como meteorismo, dolor abdominal y diarrea, que ella asocia al mayor consumo de leche. Cree recordar que en su familia materna (de origen guineano y de raza negra) no suelen tomar leche por tener el mismo problema. Decide ir al médico para consultar cuál puede ser el origen de sus molestias. El médico tras examinarla y hacerle unas preguntas sobre sus hábitos alimentarios, sospecha que las molestias pueden ser debidas a un déficit de lactasa y por ello le manda unas pruebas analíticas. Cuando vuelve a la consulta con los resultados el médico le indica que la prueba de hidrógeno en el aliento ha dado un valor de 20 partes por millón sobre el nivel en ayunas y la glucosa en sangre es de 10 mg/dL, lo que le confirma sus sospechas.

El médico le informa que presenta una intolerancia a la lactosa, y la remite a la nutricionista para que le indique las pautas a seguir en su alimentación.

PREGUNTAS

1. ¿Qué diferencia una alergia de una intolerancia alimentaria?
2. ¿Hay alguna causa por la que el médico pueda sospechar que África probablemente tiene un déficit de lactasa, aún sin hacerle las pruebas?
3. ¿Cuál es el origen de los síntomas de África?

4. Explique qué pruebas diagnósticas le han realizado y el significado de los resultados obtenidos.
5. ¿Qué consejos le habrá dado la nutricionista sobre el consumo de alimentos lácteos? ¿Por qué?
6. ¿Cómo puedo saber que alimentos del mercado puedo consumir sin problemas?

BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo Villarino M Alcedo González J. Intolerancia a la lactosa: diagnóstico y tratamiento. *JANO LXVI*, 46-50, 2004.
2. EUFIC. <http://www.eufic.org/article/es/expid/basics-alergias-intolerancias-alimentarias/>
3. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu Rev Genet* . 2003, 37: 197–219.
4. Reglamento (UE) nº 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de Octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor. *Diario Oficial de la Unión Europea* 22.11.2011.
5. Rollán A, Vial C, Quesada S, Espinoza K, Hatton M, Puga A, Repetto G. Diagnóstico de intolerancia a la lactosa en adultos: rendimiento comparativo de la clínica, test de hidrógeno espirado y test genético. *Rev Med Chile*. 2012, 140: 1101-1108.
6. Mattar R, de Campos Mazo DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012, 5: 113-21.
7. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterol J*. 2013, 1(3): 151-9.
8. ADILAC. <http://www.lactosa.org/saber.html>

SOLUCIÓN

1. Alergias e intolerancias alimentarias no son sinónimos. Las alergias alimentarias activan el sistema inmunológico, provocando una serie de reacciones en cadena que incluyen la producción de anticuerpos IgE y la consecuente activación de leucocitos, principalmente los mastocitos, localizados en tejido conjuntivo de piel y mucosas. La activación de éstos lleva a la secreción, entre otras moléculas, de histamina que produce los síntomas asociados a las alergias. En las alergias alimentarias, la activación de mastocitos en la mucosa gastrointestinal

provoca vómitos y diarreas. A veces, como consecuencia de un incremento de la permeabilidad vascular mediada por la histamina, el alérgeno pasa a sangre y desencadena episodios de urticaria (activación de mastocitos en las capas profundas de la piel), asma (activación de mastocitos en la mucosa de las vías respiratorias) y, excepcionalmente, shock anafiláctico.

Las intolerancias alimentarias afectan exclusivamente a la digestión y al metabolismo, pero no al sistema inmunológico. Un ejemplo de intolerancia alimentaria es la intolerancia a la lactosa, un azúcar simple (disacárido) que se encuentra en la leche. En condiciones normales, la enzima lactasa descompone la lactosa en los monosacáridos glucosa y galactosa en el intestino delgado, para que puedan ser absorbidos y pasen a la circulación.

2. La intolerancia primaria a la lactosa es un trastorno genético, progresivo e incurable. Hay que diferenciarlo del déficit congénito de lactasa, que se manifiesta en lactantes y también es incurable y de las intolerancias secundarias, asociada a daños intestinales temporales y, por tanto, curables.

¿No es curioso que los humanos seamos los únicos mamíferos que tomamos leche tras el destete? La mayoría de los niños pueden digerir la lactosa sin problemas. Sin embargo, hasta hace algunos miles de años, la enzima dejaba de producirse en algún momento del desarrollo de la persona, lo que significaba que todos nos convertíamos en intolerantes a la lactosa. No obstante, en la actualidad esto no ocurre en aproximadamente un 35% de la población mundial, sobre todo en etnias de origen europeo. Al parecer, el que algunas etnias desarrollaran tolerancia a la lactosa se debió a una gran presión selectiva en el contexto de la evolución, relacionada con los beneficios derivados del consumo de leche y sus productos derivados. Se piensa que el desarrollo de tolerancia a la lactosa requirió unos 20000 años, aproximadamente un minuto en términos evolutivos. En este sentido, hay datos de que hace unos 8000 años, cuando empezó la domesticación de animales que proporcionan leche en la actual Turquía, se hicieron más frecuentes las mutaciones en secuencias génicas que regulan la expresión del gen *LCT* que codifica la lactasa. En cualquier caso, parece claro que el desarrollo de tolerancia a la lactosa proporcionó a muchas etnias ventajas evolutivas. Por ejemplo, se acepta que en el Norte de Europa, donde las cosechas no eran tan buenas como en otras regiones y por tanto las hambrunas eran comunes, el consumo de leche favorecía la supervivencia. Aunque la mayoría de las personas que provienen de estas etnias producen suficiente lactasa durante toda su vida, la deficiencia de la enzima es común en muchas otras (china, judía, asiática, africana). Se estima que en Europa, la deficiencia de lactasa afecta a casi un 5% de la población blanca y en porcentajes muchos mayores a otros grupos étnicos.

3. La intolerancia a la lactosa significa que no hay suficiente enzima lactasa en el intestino

delgado para digerir toda la lactosa consumida. La lactosa digerida parcialmente o no digerida pasará al intestino grueso, donde será degradada por las bacterias del intestino grueso, generando: Hidrógeno (H_2), Anhídrido carbónico (CO_2), Metano (CH_4) y ácidos grasos de cadena corta que provocan todos los síntomas.

En la figura 1 se muestra la fisiopatología de la intolerancia a la lactosa [1]. El meteorismo y la formación de gas se deben a la fermentación bacteriana de la misma en el intestino grueso. La diarrea es producida por la lactosa no digerida en el intestino grueso, ya que extrae agua del sistema circulatorio hacia éste órgano, por efecto osmótico.

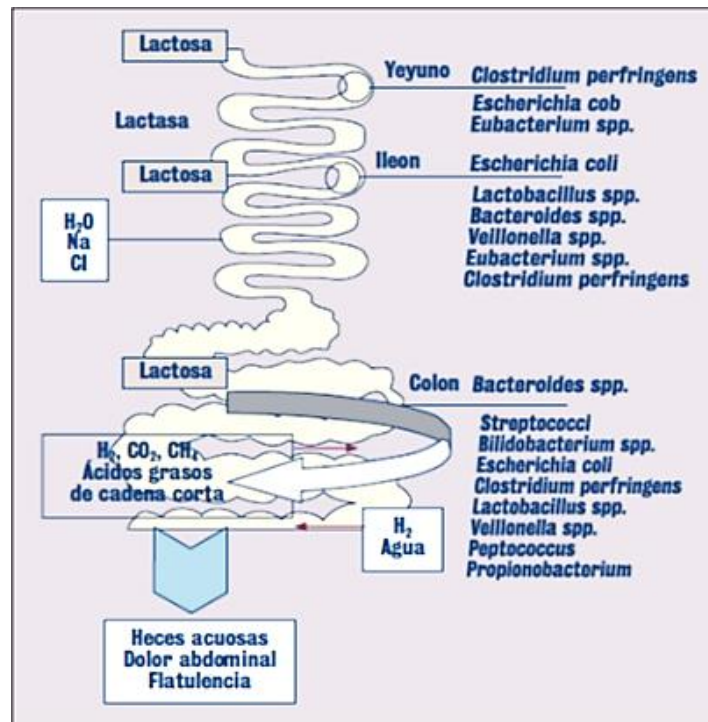


Figura 1. Fisiopatología de la Intolerancia a la lactosa

4. Es importante realizar el diagnóstico para suspender el consumo de lactosa ya que si los individuos intolerantes toman lactosa de forma continuada, se producirá un círculo vicioso de lesión de mucosa/malabsorción de lactosa que será cada vez más difícil de solucionar. Para realizar el diagnóstico, en primer lugar hay que descartar que los síntomas se deban a una intolerancia secundaria, provocada por un daño intestinal temporal originado por: problemas intestinales asociados a infecciones por virus, bacterias o parásitos; celiaquía (enteropatía inducida por el gluten); enfermedades intestinales autoinmunitarias (Crohn); intolerancia a las proteínas de la leche de vaca; intervenciones quirúrgicas del intestino delgado; toma de ciertos

antibióticos, etc. En estos casos una vez la persona está curada y cuando la mucosa intestinal se ha regenerado, desaparece la intolerancia a la lactosa.

Existen diversos métodos para el diagnóstico de la intolerancia primaria a la lactosa. A África le han realizado dos test basados en valoraciones bioquímicas tras la ingestión de una sobrecarga oral de lactosa. En ambos, los valores de África se encuentran en niveles de diagnóstico positivo para intolerancia.

- I. Test sanguíneo de sobrecarga de lactosa o curva de lactosa:** valora la actividad de la lactasa midiendo la elevación de la glucemia cada 20 o 30 min durante 2 h, tras la toma de 50 o 100 g de lactosa. Se considera normal una elevación de 20 mg/dl sobre la cifra basal. Es una prueba sencilla y poco costosa, pero que resulta molesta para el paciente y puede dar resultados equívocos.
- II. Test de hidrógeno en el aliento:** Es el método más usado. Se valoran los niveles de H₂ que se generan en el colon al digerirse la lactosa, y que es eliminado por los pulmones. Se determinan en el aire espirado mediante cromatografía de gases y lectores electroquímicos. Tras la toma de 50 g de lactosa diluidos en 250 ml de agua, se miden los valores de hidrógeno a los 30, 60, 90 y 120 min. Un aumento de H₂ superior a 20 partes por millón sobre el valor basal se considera una prueba positiva.
Otros métodos diagnósticos son:
- III. Biopsia del intestino delgado:** las muestras de una biopsia del intestino delgado se obtienen por endoscopia del tracto gastrointestinal superior. Se evalúan los niveles de disacaridasas en la mucosa yeyunal. El diagnóstico se considera positivo para hipolactasia cuando la actividad lactasa es inferior a 10 U/g. Es la prueba de referencia pero al tratarse de un método invasivo, se intenta evitar.
- IV. Test genético.** El gen que codifica la lactasa, *LTC*, se sitúa en el brazo largo del cromosoma 2 y presenta idéntica secuencia en individuos sanos que en individuos con intolerancia. Sin embargo se han descrito secuencias génicas que regulan la expresión de *LCT*, y que presentan diferencias entre individuos tolerantes o intolerantes. Así, la persistencia de lactasa, especialmente frecuente en individuos caucásicos procedentes del norte de Europa, está asociada a la presencia de ciertos polimorfismos identificados en el gen *MCM6*, promotor de *LCT*. Para realizar el test genético se extrae y amplifica por PCR el ADN de una muestra (de sangre o saliva del paciente), continuando con un protocolo de hibridación en membranas con sondas de ADN específicas de las secuencias génicas de interés, para detectar la presencia de los polimorfismos C/T 13910 Y G/A 22018. Como resultado final del test, se obtiene un patrón de bandas que se interpreta con ayuda de una plantilla.

<p>13910: T/T: asociado a persistencia de actividad lactasa. T/C: asociado a persistencia de actividad lactasa. C/C: asociado a no persistencia de actividad lactasa.</p>
<p>22018: A/A: asociado a persistencia de actividad lactasa. A/G: principalmente asociado a persistencia de actividad lactasa. G/G: asociado a no persistencia de actividad lactasa.</p>

Es un método no invasivo que evita las molestias derivadas de la sobrecarga de lactosa. Hay que tener en cuenta que según el origen de los pacientes, el polimorfismo a estudiar puede variar. Así, mientras que la variante C/T 13910 es la principal determinante de persistencia de lactasa en Europa y poblaciones nómadas de África, el polimorfismo C/G 13907 también parece ser importante en algunas poblaciones de África.

5. La leche es la fuente principal de lactosa, un disacárido compuesto por galactosa y glucosa, pero también está presente en otros productos lácteos como el helado y el requesón, y se incluye además, como excipiente en la composición de una variedad amplia de productos alimentarios y medicamentos.

La base del tratamiento de la intolerancia a la lactosa es la restricción de la lactosa de la dieta. En la intolerancia a la lactosa, el tratamiento dietético incluye restricciones en el consumo de leche y su sustitución por fuentes alternativas de calcio. En cualquier caso es importante tener en cuenta que existen distintos grados de intolerancia a la lactosa, de forma que hay personas con intolerancia que pueden tomar una ración de leche sin que se produzcan molestias.

La mayoría de los pacientes toleran 100-200 ml de leche que se corresponden con 5-10 g de lactosa. Además se consigue una mejor tolerancia con un retraso del vaciamiento gástrico, inducido por el consumo simultáneo de una mayor cantidad de grasa (leche entera mejor que desnatada), o un aumento de la osmolaridad (añadiendo chocolate).

Los productos lácteos fermentados, como el yogurt y el queso fermentado/madurado, se toleran con mayor facilidad que la leche debido a que gran parte de la lactosa se pierde durante la producción/fabricación. La acción de *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* en el yogurt producen una fermentación láctica, disminuyendo los niveles de lactosa en este alimento y, por tanto, es mejor tolerado. Además el yogurt produce una excelente mejoría de la capacidad tampón favorecida por la formación de micelas de caseína, el fosfato cálcico y el ácido láctico, y retrasa el tiempo de vaciamiento gástrico. En este sentido, los microorganismos vivos o probióticos son de gran utilidad, ya que algunas cepas tienen capacidad enzimática para hidrolizar la lactosa.

6. Las personas intolerantes a un componente de los alimentos deben eliminar de su dieta aquellos alimentos que lo contengan. Para ello deben disponer de la máxima información posible sobre la composición de los alimentos. Esta información se proporciona al consumidor a través del etiquetado del alimento. La información obligatoria que debe aparecer en la etiqueta del alimento está regulada por el Reglamento (UE) nº 1169/2011. En él se obliga a declarar la posible presencia de sustancias que causen alergias e intolerancias como es el caso de la lactosa. Así debe mencionarse en el etiquetado si contiene leche y sus derivados (incluida la lactosa), salvo: lactosuero utilizado para hacer destilados alcohólicos, incluido el alcohol etílico de origen agrícola y el lactitol. En los casos en que la denominación del alimento se refiera claramente a la sustancia o productos que causen la alergia o intolerancia, el operador no está obligado a etiquetar la sustancia o producto en cuestión, por ejemplo, “leche”.

Respecto a los alimentos que llevan en su etiqueta la declaración “sin lactosa” o “bajo contenido en lactosa”, hay que tener precaución, ya que a fecha de hoy, no existe una normativa que indique la cantidad máxima de lactosa que pueden contener estos alimentos.



La asociación de intolerantes a la lactosa España (ADILAC) proporciona el sello “No lactosa” para los productos que contienen menos del 0.01% de lactosa (<0,01gr/100 gr de alimento).

“LA NOCHECITA JAPONESA”: EL CONSUMO DE PESCADO ES SANO Y SALUDABLEY DEBE SER SEGURO

Asignaturas implicadas: Parasitología; Nutrición y Bromatología; Legislación, Gestión y Planificación Farmacéutica.

Autores: C. Ariza Astolfi, M. L. Escudero Gilete, F. J. Heredia Mira, A. Ramos Carrillo, J.M. Úbeda Ontiveros, I.M. Vicario Romero

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las características morfológicas y biológicas de *Anisakis*, que permiten entender la infección humana por este parásito, así como su clínica y diagnóstico.
- Conocer las características del parásito.
- Conocer las medidas de detección de *Anisakis*.
- Conocer los alimentos marinos que pueden contener *Anisakis*.
- Conocer las medidas de prevención de *Anisakis*.
- Conocer las pautas profesionales correctas de actuación del farmacéutico ante este caso concreto, conformes a la norma, teniendo en cuenta que es el último eslabón de la cadena sanitaria.

PLANTEAMIENTO

Una importante cadena de restaurantes con presencia en diversos países y origen en Japón inaugura un nuevo local. La celebración del evento incluye una comida típica japonesa, a la que son invitados, además de los representantes de la empresa de nacionalidad japonesa, distintos directivos de empresas españolas del sector de la hostelería.

Finalizado el acto, que se prolonga hasta bien entrada la madrugada, y ya de regreso en casa, uno de los invitados comienza a sentir un fuerte dolor de cabeza que achaca al excesivo calor en el local de la celebración. Busca un analgésico en el botiquín y solo encuentra Nolotil 575 mg, cápsulas duras^R, que no lo ha usado anteriormente pero, como ya es tarde y no hay otro a mano, acaba tomándolo. Se acuesta y pasa la noche mal, pues a la cefalea se suma un fuerte dolor de estómago, náuseas y vómitos. Por la mañana ya no le duele la cabeza, pero sigue el dolor de estómago y ahora aparece una nueva complicación en forma de urticaria repartida por casi todo el torso. Se encuentra muy confuso pues se le ocurre pensar que la

aparición de la reacción cutánea puede ser una alergia medicamentosa provocada por el Nolotil^R, que nunca había tomado.

Con esta idea se acerca a una farmacia próxima y le comenta al farmacéutico la situación. El farmacéutico, tras descartar alergia del paciente a los AINE, le confirma que el metamizol magnésico puede provocar urticaria en algunos casos, pero que la aparición de los síntomas gástricos y alérgicos simultáneamente también podrían estar motivados por una intoxicación alimentaria.

Entonces, le pregunta si comió algo el día anterior que pudiese ser la causa del problema y el paciente le relata que asistió a una comida con típicos platos japoneses, que anteriormente nunca había probado, sobre todo platos con pescado crudo. Ante este comentario, el farmacéutico le recomienda que acuda al médico lo antes posible, pues el consumo de pescado crudo puede estar relacionado con la anisakiasis, y los síntomas que presenta son compatibles con esta parasitosis.

Tras consultar con el médico, este pide al laboratorio una batería de pruebas, así como la realización de una endoscopia del tramo anterior del aparato digestivo. El resultado de las pruebas de laboratorio de la unidad de alergología, le llevan a sospechar firmemente una anisakiasis gastroalérgica. Esta sospecha se confirma definitivamente unas horas después, cuando se reciben los resultados de la endoscopia y del estudio parasitológico realizado sobre los parásitos extraídos del paciente.

Finalmente, el paciente vuelve a acudir a la misma Oficina de Farmacia y le comenta al farmacéutico lo sucedido.

PREGUNTAS

1. ¿Qué es el *Anisakis*?
2. ¿Cuál es la distribución geográfica de este parásito? ¿Cómo se desarrolla su ciclo biológico? ¿Puede cumplir su ciclo en el hombre? ¿Qué estadio del ciclo biológico de este parásito es el responsable del cuadro clínico descrito?
3. ¿Cuáles son las características morfológicas que permiten su identificación?
4. ¿Qué pruebas inmunológicas son aplicables al diagnóstico de la anisakiasis alérgica?
5. ¿Qué pruebas parasitológicas se realizaron para la confirmación definitiva del cuadro clínico descrito?
6. Como se detecta la presencia de *Anisakis* en el pescado. ¿En qué partes del pescado es más probable encontrar el parásito? ¿Qué medidas se deben tomar para eliminar el parásito en el pescado?

7. Si el menú hubiese estado constituido por trucha, almejas y otros moluscos bivalvos, ¿se habría producido la reacción alérgica por *Anisakis*?
8. ¿Qué tratamientos se pueden realizar como medida preventiva para inactivar el parásito?
9. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico?
10. En la última entrevista, ¿cuál podría ser el escenario para una adecuada actuación profesional del farmacéutico?

BIBLIOGRAFÍA

1. AECOSAN. Anisakis. En: http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/web/rincon_consumidor/subseccion/anisakis.shtml
2. EFSA. Scientific Opinion on risk assessment of parasites in fishery products EFSA Journal 2010; 8(4):1543 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1543.htm>).
3. Gállego J. Manual de Parasitología. Edicions Universitat de Barcelona, 1998
4. Henríquez A, Villafruela M. *Anisakis*: pasado, presente y futuro. Medicina Clínica. 2009, 132(10):400-403.
5. Ley 16/1997, de 25 de abril, de regulación de servicios de las Oficinas de Farmacia.
6. Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía.
7. Real Decreto 1420/2006, de 1 de diciembre, sobre prevención de la parasitosis por *Anisakis* en productos de la pesca suministrados por establecimientos que sirven comida a los consumidores finales o a colectividades.
8. Reglamento (CE) 853/2004 por el que se establecen normas de higiene de los alimentos de origen animal procedentes de peces y productos a base de pescado.
9. Reglamento (CE) n° 2074/2005 de la comisión de 5 de diciembre de 2005 por el que se establecen medidas de aplicación para determinados productos con arreglo a lo dispuesto en el Reglamento (CE) n° 853/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo y para la organización de controles oficiales.
10. Valls A, Daschner Á, de Frutos, C. Anisakiasis gastroalérgica. Jano. 2009, 1727:19-23.

SOLUCIÓN

1. El *Anisakis* es un nematode parásito capaz de infectar numerosas especies de peces del mar, ya sean salvajes o de piscifactoría. Los cefalópodos, sepias y calamares son también habituales hospedadores intermediarios que pueden alojar larvas del parásito.

Al ingerir pescado crudo o poco cocinado, las larvas pasan activas al aparato digestivo humano y puede provocar alteraciones digestivas y reacciones alérgicas, a veces graves.

2. Distribución geográfica: Comopolita.

Ciclo biológico: Los gusanos adultos viven en el estómago de mamíferos marinos. Allí, las hembras de estos parásitos depositan huevos que son expulsados al agua junto con las heces de sus hospedadores. Una vez en el medio marino, dentro del huevo se desarrolla una primera larva que muda dos veces, hasta larva 3. Este proceso de desarrollo (dentro del huevo) tiene una duración variable dependiendo de la temperatura del agua. Finalmente, en una o dos semanas se produce la eclosión del huevo y la emergencia de la larva 3, que nada libremente en el agua hasta que es ingerida por un crustáceo eufaúsido, que actúa como primer hospedador intermediario.

Los crustáceos eufaúsidos son parte del alimento de muchas especies de peces y calamares. Así, cuando los eufaúsidos con larvas 3 son ingeridos por peces, los parásitos se acumulan en los tejidos de estos nuevos hospedadores sin experimentar ningún tipo de evolución. De esta forma, numerosos peces y moluscos cefalópodos (calamares) actúan como hospedadores paraténicos, es decir, hospedadores que simplemente almacenan los parásitos temporalmente.

Cuando los mamíferos marinos ingieren crustáceos eufaúsidos, peces o calamares que contienen larvas 3, estas maduran hasta larvas 4 y posteriormente a adultos en el estómago de sus hospedadores definitivos, cerrándose así el ciclo.

El hombre puede verse implicado en el ciclo de los anisákidos cuando ingiere pescado crudo que contiene larvas 3 viables. Entonces estas sobreviven solo algún tiempo en estómago, intestino y otras localizaciones, sin alcanzar el estadio adulto. Su presencia en el organismo humano provoca distintas alteraciones.

3. Las larvas 3 de *Anisakis* son perfectamente visibles a simple vista, pues su tamaño oscila entre 20-30 mm. En ellas es característico que en el aparato digestivo presenten un ventrículo esofágico. “In vivo” y a simple vista, los ventrículos esofágicos se ven como una mancha blanquecina localizada en el tercio anterior del cuerpo del nematode. Además en la región labial presentan un diente bien desarrollado y en el extremo opuesto del cuerpo, una protuberancia espinosa llamada mucron.

4. Una prueba cutánea de alergia (Prick-test) y la valoración de Ig E total y específica frente a *Anisakis*.

5. La identificación en base a las características morfológicas de las larvas 3 de *Anisakis*, tras la extirpación simultánea a la endoscopia.

6. Aunque existen otros métodos más complejos, la presencia de *Anisakis* se detecta mediante inspección visual directa, externamente e internamente en caso de que se realice su evisceración y segmentación o fileteado. Si el pescado está sin eviscerar se podrían realizar el control en las vísceras y la cavidad abdominal para comprobar la ausencia de parásitos. En caso de filetear o cortar el pescado antes de cocinarlo puede realizarse además la inspección del tejido muscular para la detección de parásitos.

Las medidas para eliminarlos son: la evisceración y refrigeración rápida, el tratamiento del pescado- corte y congelación en el mismo barco-, el mantenimiento de la cadena de frío. En el caso de parásitos como *Anisakis simplex*, en los que la presencia en músculo se debe únicamente a la migración post-mortem, se hace imprescindible la pronta evisceración y lavado del pescado tras su captura, evitando que pueda pasar al tejido muscular.

7. El nematode *Anisakis* parasita productos de la pesca de agua salada, no siendo, por tanto ni los peces de agua dulce ni los moluscos bivalvos, en principio, especies diana para estos parásitos. Además en aquellos ejemplares de acuicultura (piscifactoría) en los que las condiciones de cría, alimentación y manipulación han sido correctamente controladas el riesgo de una infestación se reducen mucho.

8. Se ha demostrado la eficacia de la congelación y de los tratamientos por calor para inactivar las larvas de parásitos.

En el caso de los productos cocinados completamente (hervidos o fritos), los ahumados en caliente (temperatura central de la pieza > 60°C), los pasteurizados y los cocinados a vacío, son seguros desde el punto de vista de la inactivación de parásitos.

La legislación europea señala que en el caso de los productos de pesca destinados al consumo crudo o prácticamente crudo, los marinados y/o salados deben ser congelados a una temperatura igual o inferior a -20°C durante un período mínimo de 24 horas, o -35 °C durante un período mínimo de 15 horas. El tratamiento se aplicará al producto en bruto o al producto acabado. Este tratamiento es también obligatorio para productos procedentes de ciertas especies (arenque, caballa, espadín y salmón salvaje del Atlántico o del Pacífico), ahumados en frío (temperatura en el interior de la pieza no sobrepasa los 60°C) y para aquéllos en escabeche o salados cuando el proceso no basta para destruir las larvas.

9. Suele ser un tratamiento sintomático. Fundamentalmente, se utilizan fármacos "protectores gástricos". Corticoides en caso de clínica obstructiva o alergia. Asimismo, antihistamínicos para alergia o incluso adrenalina en situaciones severas.

10. Preguntarle y preocuparse por su situación actual, explicarle las recomendaciones básicas al respecto del cocinado adecuado del pescado y de la necesidad del congelado cuando se vayan a consumir crudos, y extender sus recomendaciones al respeto del ahumado, escabechado o salado. En definitiva, insistir en la importancia de la prevención.

Y, posteriormente, con empatía, recordarle que no ingiera nunca medicamentos que no haya tomado antes, como hizo con el Nolotil 575mg, cápsulas duras pues, en el caso de una alergia medicamentosa, hubiera complicado extraordinariamente el cuadro clínico. La automedicación ha de ser responsable y bajo la supervisión de un profesional sanitario.

Finalmente, citarle al cabo de unos días para, en colaboración con el médico, comprobar su mejoría.

OBESIDAD: SOBREPESO Y DIETAS

Asignaturas implicadas: Fisiología Humana II; Fisiopatología; Fisiología en la Promoción de la Salud; Físicoquímica; Bioquímica y Biología Molecular II; Nutrición y Bromatología; Nutrición y Dietética

Autores: R.M. Giráldez Pérez, E. Grueso Molina, A.M. Espinosa Oliva, A.J. Meléndez Martínez, R. M. Callejón Fernández

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Comprender la Fisiopatología derivada del sobrepeso.
- Conocer cómo se evalúa el gasto energético de una persona y la energía proporcionada por la dieta.
- Calcular el Índice de Masa Corporal (IMC).
- Calcular el Índice Cintura-Cadera (ICC).
- Conocer cuáles son los requerimientos nutricionales de una persona y los principios de una dieta equilibrada para poder dar un consejo dietético, así como recomendaciones sobre hábitos de vida saludables relacionados con la dieta.
- Calcular la energía asociada a la ingesta de alimentos mediante calorimetría.
- Conocer los riesgos de una dieta no balanceada. Ej. Dieta hiperprotéica.

PLANTEAMIENTO

La paciente es una mujer joven, con una actividad ligera, 25 años, 1,70 m y 93 kg. Diariamente toma aproximadamente 270 g de carbohidratos, 60 g de proteínas y 120 g de lípidos. Tras realizar las pruebas pertinentes, entre las que se encuentran la determinación del índice de masa corporal (IMC) y índice cintura-cadera (ICC), entre otros, se diagnostica que la paciente ha pasado del rango del sobrepeso y está cursando una obesidad de tipo I.

PREGUNTAS

1. ¿Para qué patologías son factores de riesgo el sobrepeso y la obesidad?
2. Enumere los factores para la valoración clínica de la obesidad y el sobrepeso.
3. Explique en qué consiste y cómo se determina el IMC.

4. Calcule el IMC de la paciente.
5. Calcule el índice de masa corporal de un deportista de élite que mide 1,80 y tenga un peso de 92 kilogramos y un grado de grasa corporal inferior al 10%. ¿Está en buen rango el índice calculado?
6. Explique en qué consiste y cómo se determina el ICC. ¿Cuáles son los valores del índice ICC que implican un mayor riesgo de morbilidad?
7. Explique qué sucesos dan lugar a una subida de presión en las personas con obesidad.
8. Explique las implicaciones de la dieta en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad.
9. ¿Cómo podemos conocer si tomamos una dieta adecuada?
10. ¿Cuál es su gasto energético en reposo? ¿Y su gasto energético total?
11. ¿Qué energía le proporciona su dieta diaria? ¿Qué ocurre si la paciente pasa de realizar actividades de intensidad ligera a alta?
12. ¿La dieta está equilibrada según la distribución de nutrientes? ¿Qué modificaciones se tendrían que hacer para que estuviera equilibrada?
13. ¿Qué consejo dietético le darías a esta persona según los resultados obtenidos en los apartados anteriores?
14. El paciente quiere saber qué alimento tiene más calorías, un trozo de pastel de chocolate de 100 gramos o la misma cantidad de un solomillo de ternera. Para ello emplea una bomba calorimétrica a volumen constante. El paciente toma una muestra de 10 gramos de cada tipo de comida para estudiarla por calorimetría. La bomba de aluminio tiene un peso de 0.85 Kg y se coloca en 2.00 Kg de agua contenida en un vaso calorimétrico de aluminio de 0.55 Kg de masa. En ambos casos la temperatura inicial del sistema fue de 21.2 °C, mientras que la temperatura final después de la ignición fue de 35.3°C para la tarta y de 25.7 °C para el solomillo. Datos: c_e (agua) = 1.0 Kcal/kg °C; c_e (aluminio) = 0.22 Kcal/kg °C. ¿Con qué magnitud termodinámica se corresponde el calor a volumen constante?

Una de las preguntas que le surgen a este paciente antes de acudir al médico es cómo podría conocer cuál es el contenido energético de los alimentos que consume habitualmente, para poder seleccionar así una dieta más equilibrada. Por curiosidad investiga sobre el contenido energético de una de las comidas que consume más habitualmente, descubriendo que existen distintos tipos de nutrientes que no había considerado. Así, la albúmina en polvo que contiene un 33.10 % de proteínas, un 51.6 % de carbohidratos y un 2.6 % de lípidos, supone una ingesta de 307 Kcal; mientras que el concentrado de soja con un 12.4 % de

proteínas, un 77.5 % de carbohidratos y un 4.5% de grasas supone un consumo energético de 400 Kcal. El paciente deduce así que es mejor llevar a cabo una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos para reducir el contenido calórico. ¿Está en lo cierto el paciente? Razone su respuesta.

15. El paciente investiga sobre los tipos y porcentajes de macronutrientes del solomillo. Este encuentra que el contenido de grasas es de un 0.8% en peso, el de proteínas es de un 19.2% y el de carbohidratos es de un 0%. Estime el valor medio energético del solomillo a partir de los datos de la Tabla 1 y compárelo con la explicación de la pregunta 8.

Tabla 1. Valores medios de la energía liberada por distintos nutrientes

NUTRIENTES	OXIDACIÓN (BOMBA CALORIMÉTRICA)	OXIDACIÓN (RESERVAS CORPORALES)	OXIDACIÓN (ALIMENTOS DIGESTIÓN)
PROTEÍNAS	5.6 Kcal/g	4.3 Kcal/g	4.0 Kcal/g
GRASAS	9.5 Kcal/g	9.3 Kcal/g	9.0 Kcal/g
AZÚCARES	4.2 Kcal/g	4.1 Kcal/g	4.0 Kcal/g

16. La paciente le comenta al médico que una amiga le recomienda que lleve a cabo una dieta Dukan ya que ella ha conseguido perder mucho peso en poco tiempo. ¿Recomendaría este tipo de dietas hiperproteicas? ¿Qué consecuencias graves pueden plantearse a nivel orgánico y metabólico?

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Expertos de la OMS. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Ginebra: OMS 1995, 387. (Serie de informes técnicos No. 854).
2. Mansfield E, Mc Pherson R, Koski KG. Diet and waist to hip ratio: important predictors of lipoprotein levels in sedentary and active young men with no evidence of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc 1999; 99(11):1373-9.
3. Onat A, Sansoy V, Uysal O. Waist circumference and waist to hip ratio in Turkish adults: interrelation with other risk factors and association with cardiovascular disease. Int J Cardiol 1999; 70(1):43-50.
4. Daniel M, Marion SA, Sep SB, Hertzman C, Gamble D. Variation by body mass index and age in waist to hip ratio associations with glycemic status in an aboriginal population at risk for type 2 diabetes in British Columbia, Canadá. Am J Clin Nutr 1999; 69(3):455-60.

5. Han TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Br Med J* 1995; 311(7017):1401-5.
6. Gil A. Tratado de Nutrición. Ed. Médica Panamericana, Segunda Edición, 2010.
7. Carbajal Azcona A. Manual de Nutrición y Dietética, 2013. (En: <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>).
8. FAO/WHO-OMS/UNU Expert Consultation Report. Energy and Protein Requirements. Technical Report Series 724. Ginebra: WHO/OMS. 1985.
9. Mataix Verdú J. Nutrición para educadores. 2ª ed. Díaz de Santos. Madrid, 2005.
10. Mataix Verdú J. Nutrición y Alimentación Humana. Vol. I. Nutrientes y Alimentos. Ergón. 2002.
11. Vázquez C, De Cos AI, López-Nomdede C. Alimentación y Nutrición: Manual teórico-práctico. 2ª ed. Díaz de Santos. Madrid, 2005.
12. Aparicio VA, Nebot E, Heredia JM, y Aranda P. Efectos metabólicos, renales y óseos de las dietas hiperproteicas. Papel regulador del ejercicio. *Rev Andal Med Deporte*. 2010; 3(4):153-158.
13. Lemon PW, Proctor DN: Protein intake and athletic performance. *Sports Med* 1991, 12: 313–325.
14. Giancoli C. Douglas. Física: principios con aplicaciones. Pearson Education: Prentice Hall. 6ª Edición. Méjico: 2006. p. 390-391.
15. Macarulla J. M, Marino A y Macarulla A. Bioquímica Cuantitativa II: Cuestiones sobre Metabolismo. Editorial Reverté. S. A. Barcelona: 1992. p. 622-623.
16. Cox, MM y Nelson DL. (5ª edición). Lehninger. Principios de Bioquímica. Ed.: Omega, 2009.
17. Freeman TF, Willis B, Krywko D M. Acute intractable vomiting and severe ketoacidosis secondary to the Dukan Diet. *The Journal of Emergency Medicine*, 2014, 47: e109–e112.
18. López Luzardo M. Las dietas hiperproteicas y sus consecuencias metabólicas. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 2009, 22: 95-104.

SOLUCIÓN

1. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para numerosas enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. La

morbilidad asociada al aumento del tamaño de los adipocitos y sus productos de excreción se puede dividir en varios grupos de enfermedades como son la diabetes mellitus, las cardiopatías, hipertensión, patología de la vesícula biliar, y algunas formas de cáncer. La incidencia de cáncer de endometrio, mama, colon y vesícula biliar está aumentada en mujeres obesas, mientras que los varones obesos sufren más cáncer de colon y próstata. El aumento de la producción de compuestos “estrogénicos”, debido a la conversión de la androstendiona en estriol en el tejido adiposo por la aromatasas, puede explicar en parte este aumento del riesgo de cáncer. Como esta velocidad de producción está relacionada con el tamaño de los depósitos adiposos, puede ser una fuente importante de compuestos estrogénicos, en especial en mujeres posmenopáusicas muy obesas. Otras alteraciones como la apnea del sueño es un problema grave en los individuos con sobrepeso, riesgo de lesiones articulares y otros riesgos de carácter afectivos como el rechazo social que empeora su calidad de vida.

2. Para la valoración clínica de la obesidad y el sobrepeso es necesario tener muchos factores en cuenta: antecedentes familiares, inicio y evolución de la obesidad, hábitos alimentarios, factores psicológicos, factores que afecten al balance energético, factores socioeconómicos, enfermedades asociadas, y la exploración clínica completa como peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, cálculo del IMC y cálculo del índice cintura/cadera.

3. El IMC es la relación existente entre el peso y la talla y que sirve para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos, siempre y cuando se realice de forma adecuada. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros ($IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$). La Organización Mundial de la Salud establece el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, mientras que la obesidad sería un IMC igual o superior a 30 [1].



Figura 1. Grados de obesidad.

4. $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$; $IMC = 93 / (1,70)^2 = 32,17 \text{ kg/m}^2$

5. El deportista tendrá un IMC de 28,39 lo que supondría que estaría dentro de la clasificación de sobrepeso grado II, también denominado preobesidad. Pero en este caso el porcentaje de grasa corporal inferior al 10%, por lo que el IMC en este caso es completamente inválido.

6. El índice de cintura-cadera, relaciona el perímetro de la cintura con el de la cadera y dependiendo del resultado se establece si hay riesgo cardiovascular o no (fig. 2). Esta es una medida indirecta de la distribución de la grasa en las regiones inferiores y superiores del cuerpo, y la obesidad en la región superior del cuerpo (cintura) "adiposidad central". Este índice se relaciona de forma moderada con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La razón entre la circunferencia de la cintura y la circunferencia de la cadera, o índice ICC, está siendo utilizada cada vez con mayor frecuencia en la estimación de un posible incremento relativo de la grasa abdominal, para detectar así a los individuos en riesgo. La relación entre valores del índice ICC y la presencia de diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), dislipidemias, hipertensión arterial (HTA) y coronariopatías [2][3][4] ha llevado a establecer como valores del índice ICC, que implican un mayor riesgo de morbilidad, los superiores e iguales a 0,85 para el sexo femenino y los mayores o iguales a 0,95 para el sexo masculino [5].

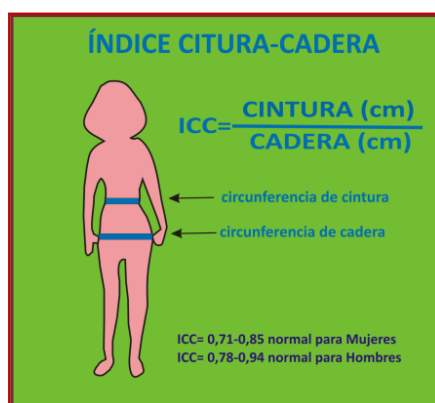


Figura 2. Índice cintura-cadera (ICC).

7. Se ha demostrado un aumento de la presión arterial en función del índice de masa corporal. Varios sucesos pueden explicarlo. El primero es el aumento de la concentración de insulina que aumenta la reabsorción de sodio por el túbulo renal. Además, en los obesos, las variaciones de la resistencia vascular y de la función cardíaca necesarias para compensar el aumento del flujo sanguíneo contribuyen al aumento de la tensión arterial.

8. La dieta tiene un papel fundamental en el desarrollo de sobrepeso y obesidad, de forma que el balance entre las necesidades energéticas del individuo y su ingesta calórica es uno de los

principales determinantes del peso corporal. La energía que pueden proporcionar en el organismo los macronutrientes por parte de carbohidratos es 4 kcal/g, lípidos 9 kcal/g y proteínas 4 kcal/g.

9. Se recomienda que las proteínas proporcionen entre un 10-15% de la energía total consumida con la dieta, las grasas entre el 30-35% y los hidratos de carbono el resto. Cuando la energía aportada por la dieta es superior al gasto energético, el exceso se almacena en forma de grasa y, a la larga, puede dar lugar a sobrepeso y obesidad. El gasto energético total (GET) de un individuo tiene tres componentes principales:

- Metabolismo basal (a veces también llamado gasto energético en reposo, aunque estrictamente los términos no son sinónimos). Es aquella fracción del gasto energético destinada al mantenimiento de las funciones vitales. Representa el 65-75% del GET en personas sedentarias.
- Actividad física. Representa el 10-25% del GET de una persona sedentaria.
- Termogénesis inducida fundamentalmente por la ingesta de alimentos. Representa el 10-15% del GET.

El Gasto energético en Reposo GER puede calcularse de distintas formas. Una de ellas es aplicando las fórmulas de Harris-Benedict, que consideran el sexo, la edad, el peso (P) (kg) y la talla (T) (cm) (Tabla 2). El GET de una persona puede estimarse multiplicando su GER por un factor de actividad (FA), el cual puede obtenerse de distintas formas. Una de ellas es evaluando si, en general, la actividad es ligera, moderada o alta (Tabla 3)[6-8].

Tabla 2. Fórmulas de Harris-Benedict para el cálculo del GER en 24 h

Hombres	$GER = 66 + [13.7 \times P \text{ (kg)}] + [5 \times T \text{ (cm)}] - [6.8 \times \text{edad (años)}]$
Mujeres	$GER = 655 + [9.6 \times P \text{ (kg)}] + [1.8 \times T \text{ (cm)}] - [4.7 \times \text{edad (años)}]$

Tabla 3. Factores de actividad para personas de actividad ligera, moderada y alta

	Ligera	Moderada	Alta
Hombres	1.55	1.78	2.10
Mujeres	1.56	1.64	1.82

Así, para mantener un peso estable o permitir la pérdida en caso de sobrepeso/obesidad es fundamental equilibrar la ingesta habitual y la actividad física. Y para conseguir ese equilibrio entre el gasto y la ingestión de calorías, hay que alimentarse adecuadamente,

siguiendo una dieta equilibrada, combinando todo tipo de productos en la dieta, productos lácteos, carnes, leche, cereales, aceite, etc.. Para conocer si tomamos una dieta adecuada podemos consultar las tablas de composición de alimentos que se editan en nuestro país, así como seguir las **directrices generales** que se establecen para los países occidentales, que son las siguientes:

- Del total de energía que procede de las proteínas, el 50% serán de origen animal y 50 % de origen vegetal.
- De la energía procedente de los lípidos, el 7-10% serán saturados, 10-15% monoinsaturados y el 8-10 % poliinsaturados. Además, los ácidos grasos esenciales deben representar aproximadamente el 2-5% de las calorías totales, mientras que el colesterol debe ser inferior a 300 mg/día.
- Sólo el 10-15% de los hidratos de carbono pueden ser glúcidos simples solubles (glucosa, sacarosa, fructosa y lactosa).
- La ingesta de alcohol tiene la limitación razonable de no superar el 10 % del valor calórico total de la dieta. Una dosis de 0,6 g/Kg/día parece no tener repercusión patológica en el organismo.
- La dieta debe aportar unos 30 g de fibra/día.
- La dieta debe ir acompañada de una ingesta de agua mínima de 1mL/Kcal
- El aporte de minerales y vitaminas se ajusta a las recomendaciones dietéticas específicas (RDI) para cada sexo, edad, etcétera.

Sin embargo, se observa que la tendencia a nivel general es ingerir más kilocalorías de la cuenta, llevando una dieta desequilibrada, basada en demasiados dulces y bebidas refrescantes, exceso de proteínas de origen animal como carnes o embutidos, aumento de grasas en forma de fritos y comida rápida, bajo consumo de frutas y verdura, además de llevar una vida sedentaria. En consecuencia, como estrategia educativa para promover un modelo de alimentación saludable se introdujeron las guías alimentarias, y en concreto “la pirámide de los alimentos”. En ella pueden verse representados los diferentes grupos de alimentos y la importancia cuantitativa que deben de tener en nuestra alimentación según el tamaño que ocupan en la pirámide [9][10][11].

10. **a) GER** = $655 + (9,6 \times 93) + (1,8 \times 1,70) - (4,7 \times 25) = 655 + 892,8 + 3,06 - 117,5 = 1433,36$ **Kcal/día. b) GET** = GER x FA = $1433,36 \times 1,56 = 2236.04$ **Kcal.**

c) 270 g de carbohidratos x 4 Kcal/g = 1080 kcal. 60 g de proteínas x 4 Kcal/g = 240 kcal. 120 g de lípidos x 9 Kcal/g = 1080 kcal. La dieta diaria le proporciona **2400 Kcal**, distribuidas de esta

forma: carbohidratos (45% de la energía), proteínas (10% de la energía) y lípidos (45% de la energía).

d). GET = 1433,36 x 1.82 = 2608,06 kcal. Teniendo una actividad ligera la energía que ingresa con la dieta supera a la que gasta. Aumentando su nivel de actividad de forma que sea alta, esta situación se revierte.

11. La dieta no está equilibrada debido a que el aporte de grasas está por encima de lo recomendado (30-35%) y un déficit en hidratos de carbono (50-60%). Por tanto para que esta dieta de 2400 kcal estuviera equilibrada (55% de carbohidratos, 30% lípidos y 15% proteínas) la dieta tendría que estar distribuida de la siguiente manera:

$$\text{Carbohidratos: } (2400 \times 55) / 100 = 1320 \text{ kcal} / 4 \text{ kcal} = 330 \text{ g}$$

$$\text{Lípidos: } (2400 \times 30) / 100 = 720 \text{ kcal} / 9 \text{ kcal} = 80 \text{ g}$$

$$\text{Proteínas } (2400 \times 15) / 100 = 360 \text{ g} / 4 \text{ kcal} = 90 \text{ g}$$

Según estos resultados, la dieta se debería modificar ingiriendo 60 gramos más de carbohidratos, 40 gramos menos de lípidos y 30 gramos más de proteínas.

12. Esta mujer tiene una obesidad de tipo I (IMC 32) y un gasto energético por debajo de las kcal que normalmente aporta su dieta. Por lo tanto, la primera recomendación sería reducir la energía de la dieta para que vaya perdiendo peso lentamente así como animarla a aumentar su actividad física para que su gasto energético sea mayor. La segunda recomendación iría encaminada a que siguiera una dieta equilibrada. Es decir, se le recomendaría que disminuyera el consumo energético que procede de las grasas de la siguiente manera: limitando el consumo de alimentos fritos y salsas; limitando el consumo de grasas contenidas en alimentos de origen animal como lácteos enteros, fiambres y charcutería, carnes grasas, mantecas o mantequillas ya que éstas son ricas en grasas saturadas; utilizando para cocinar preferentemente aceite de oliva con moderación, así como evitar el consumo de alimentos precocinados y salsas comerciales ya que pueden contener cantidades importantes de ácidos grasos trans. Por otro lado se le recomendaría aumentar el consumo energético que procede de hidratos de carbono aumentando el consumo de frutas, verduras y hortalizas, legumbres y cereales integrales ya que aportan fibra e hidratos de carbono complejos, así como limitar el consumo de azúcares simples, los cuales se encuentran fundamentalmente en alimentos energéticamente densos y pobres en micronutrientes como refrescos, zumos comerciales, chocolates, helados o productos de repostería. Y respecto a las proteínas, la recomendación

sería que el 50% del aporte energético de éstas proceda de proteínas de origen vegetal y fomentar el consumo de pescado al menos 3-5 veces por semana.

Otras recomendaciones serían limitar el consumo de sal así como evitar el consumo de bebidas alcohólicas y recordar que “los productos dietéticos”, “de régimen” o “lights” no siempre tienen bajo aporte calórico.

Respecto a la distribución de la energía de la dieta, se le recomendaría distribuir la energía de la dieta en 5 comidas al día (35% en desayuno, 10% media mañana, 35% almuerzo, 10% merienda y 25% en cena), evitando el “picoteo” entre comidas.

13. Para calcular de forma exacta el contenido calórico de un alimento del cual no se conoce su nivel calórico se usa la química física. La calorimetría es una técnica que se emplea en termodinámica para cuantificar los cambios de calor asociados con las reacciones químicas. En relación con la alimentación y dietética, la calorimetría puede emplearse para determinar el valor calórico o calor de combustión de los alimentos que ingerimos, siempre que trabajemos a volumen constante. El procedimiento que utiliza es muy sencillo: se quema eléctricamente una muestra de peso conocido de un alimento cualquiera junto con agua y una cantidad de oxígeno a alta presión dentro del calorímetro cerrado (véase Figura 3).

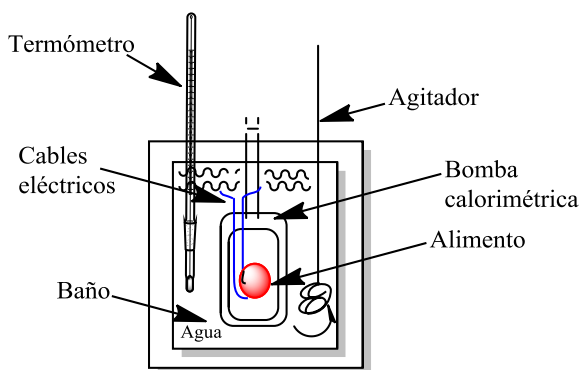


Figura 3. Esquema de funcionamiento de una bomba calorimétrica.

La combustión del alimento ocasiona un incremento en la temperatura del agua donde se halla inmersa la bomba calorimétrica que es directamente proporcional al valor energético de los alimentos en cuestión [14]. En la bomba calorimétrica la oxidación es completa: el nitrógeno proteico llega hasta ácido nítrico. En la práctica al oxidar las reservas del organismo o los alimentos ingeridos el rendimiento es algo menor: el nitrógeno proteico sólo llega hasta amoníaco o urea [15]. Sin embargo, los datos de la Tabla 2 muestran como los valores energéticos calculados empleando la bomba calorimétrica proporcionan una idea bastante aproximada de lo que ocurre a nivel de organismo.

El solomillo (100.4 Kcal) tiene un contenido energético menor que la tarta de chocolate (325.4 Kcal). Para resolver el problema se aplica la conservación de la energía al sistema que se supone aislado y que consiste en la muestra (de tarta o de solomillo), la bomba, el vaso calorimétrico y el agua. El calor Q liberado en el quemado de la muestra es absorbido por la bomba, el calorímetro y el agua. El calor a volumen constante equivale al cambio de energía interna.

14. Las calorías que contiene un alimento dependen del tipo y cantidad de macronutrientes energéticos que contenga. Así, la proporción energética en una dieta equilibrada se obtiene de la forma: 50-55 % de hidratos de carbono (azúcares menos del 10%), 15-20 % de proteínas y un 20-25 % de grasas. El consumo diario de proteínas se sitúa entre 1.4-1.8 g/Kg/día en individuos activos aunque las recomendaciones proteicas actuales de ingestas diarias de referencia (RDI) para la población general se sitúan en torno a 0.8 gramos de proteína por kilogramo de peso y día [12]. Dietas con un consumo superior a 2.0 g/Kg/día que suponen una ingesta superior al 20 % en contenido proteico se consideran altas en proteínas [13].

15. A partir de los datos de la Tabla 2 se obtiene que el contenido energético de 100 gramos de solomillo es de 115.1 Kcal, algo mayor que el obtenido por calorimetría directa. La diferencia radica en que no se ha tenido en cuenta el contenido en agua del calorímetro.

16. El médico le contesta que es mejor una dieta balanceada con una base de ejercicio moderado [16-18]. No recomendaría la dieta Dukan por el desequilibrio nutricional que supone dejar de tomar fuentes de energía necesarias para el buen funcionamiento del organismo (como los hidratos de carbono), y abusar de otro tipo de fuentes (proteínas). Además, este tipo de dietas tienen un “efecto rebote” importante.

Consecuencias más notables:

- Sobreesfuerzo de los riñones (excretando urea en forma de orina) y del hígado (metabolizando el exceso de grupos amonios generados).
- Aparición de enfermedades carenciales al utilizar las proteínas para la obtención de glucosa y no aprovechar aminoácidos esenciales.
- Pérdida de masa muscular.
- Estado de cetosis que produce acidosis metabólica, con las graves consecuencias que esto conlleva como: daño cerebral, fallos cardíacos, acidez de fluidos, etc.

OBTENCIÓN Y FORMULACIONES DE UNA PROTEÍNA RECOMBINANTE

Asignaturas implicadas: Biotecnología Farmacéutica; Tecnología Farmacéutica I

Autores: A.M. Espinosa Oliva, L. Martín Banderas, M.A. Caviedes Formento, J. Bautista Palomas, A. Ventosa Ucero

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Utilización integrada y racional de los distintos conocimientos adquiridos a lo largo de la formación en el Grado de Farmacia, especialmente en:
 - Estructura y síntesis de proteínas.
 - Clonación, producción y purificación de proteínas recombinantes de interés médico-farmacéutico.
 - Formulación y administración de proteínas recombinantes de interés médico-farmacéutico.

PLANTEAMIENTO

Paciente de sexo masculino de 57 años de edad que ingresa por urgencias con un posible cuadro de coma diabético. Tras los análisis realizados, se confirma un nivel de glucosa en sangre de 582 mg/dL. El médico indica que se trata de un trastorno debido al déficit de una hormona y que el tratamiento se realiza mediante un fármaco obtenido por ingeniería genética.

PREGUNTAS

1. ¿Con qué déficit hormonal puede estar relacionada esta patología y dónde se sintetiza dicha hormona?
2. ¿Cuál es la naturaleza química y la estructura química de dicha hormona?
3. ¿Cómo se obtenía el fármaco antes de la aparición de las técnicas de ingeniería genética? ¿Qué inconvenientes presentaba este sistema de producción?
4. ¿Qué organismo heterólogo podría utilizarse en la producción industrial de dicho fármaco?
5. ¿Cuál es la estrategia de clonación utilizada? ¿Cómo podríamos facilitar mediante ingeniería genética la purificación del producto?

6. Este fármaco es activo durante períodos cortos (menos de 15 minutos). Se han utilizado diversas maneras para retardar su liberación y por ello su acción. ¿Mediante qué estrategias se consigue?
7. La vía usual de administración de este fármaco es la subcutánea (s.c.). ¿Mediante qué tipos de sistemas se puede administrar? ¿Qué inconvenientes presenta la administración s.c.?
8. Teniendo en cuenta la naturaleza química de este fármaco y los avances conseguidos mediante las técnicas de ingeniería genética que permiten la clonación de genes en especies heterólogas, ¿tendría interés la expresión del gen que codifica esta hormona en plantas de consumo humano para lograr su administración por vía oral a través de la dieta?
9. La búsqueda de formulaciones que puedan ser empleadas de forma no invasiva sigue siendo prioritaria para la investigación biomédica. ¿A qué retos se enfrentaría una formulación oral de este fármaco?
10. ¿Mediante qué vía alternativa a la s.c. podría administrarse este fármaco?

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard Glick, Terry L. Delovitch, Cheryl L. Patton. Medical Biotechnology. 1ª edición. Ed. ASM Press, 2013.
2. Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA. 4ª edición. Ed. ASM Press, 2009.
3. Cox, M.M. y Nelson, D.L (2009). (5ª edición). Lehninger. Principios de Bioquímica. Ed.: Omega.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). En: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm403113.htm>

SOLUCIÓN

1. Con déficit de insulina. La insulina es producida por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas.
2. Es una hormona de naturaleza proteica. Consta de dos cadenas unidas por dos puentes disulfuro: una cadena α de 21 aminoácidos y otra cadena β de 30 aminoácidos.
3. Antes de los años 80, la insulina utilizada por los diabéticos era producida en el páncreas de otros animales, como el cerdo y la vaca. Aunque la insulina, sobre todo de cerdo, era muy similar a la humana, no era idéntica y contenía algunas impurezas. Esto provocaba rechazo y,

en algunos casos, alergias. A pesar de que estas impurezas se lograron disminuir con la mejora de la técnica, las reacciones alérgicas menores no se han podido eliminar totalmente y, además, puede haber contaminación por toxinas y bacterias.

4. En la siguiente Tabla se muestran los principales sistemas utilizados para expresar proteínas heterólogas, así como sus ventajas e inconvenientes.

Características	<i>E. coli</i>	Levadura	Células insectos	Células mamíferos
Crecimiento celular	Rápido (30 min)	Rápido (90 min)	Lento (18-24 h)	Lento (> 24 h)
Complejidad del medio de cultivo	Mínima	Mínima	Compleja	Compleja
Coste del medio de cultivo	Bajo	Bajo	Alto	Alto
Nivel de expresión	Alto	Bajo-Alto	Bajo-Alto	Bajo-Moderado
Expresión extracelular	Secreción al periplasma	Secreción al medio	Secreción al medio	Secreción al medio
Modificación post-traduccional:				
Glucosilación tipo-N	No	Alto, Manosa	Simple, Ác salicílico No	Complejo
Glucosilación tipo-O	No	Si	Si	Si
Fosforilación	No	Si	Si	Si
Acetilación	No	Si	Si	Si
Acilación	No	Si	Si	Si
γ -carboxilación	No	No	No	Si
Plegamiento de la proteína	Puede ser necesario	Puede ser necesario	Plegamiento propio	Plegamiento propio

5. La insulina humana ha sido el primer producto comercial de la clonación de genes y su éxito ha sido debido al pequeño tamaño de la molécula que hizo posible la síntesis química de un gen. La estrategia seguida para la producción de insulina humana recombinante fue la siguiente:

- En primer lugar, se sintetizaron químicamente las cadenas de ADN con las secuencias correspondientes a la cadenas A: 63 nucleótidos (21 aminoácidos) más un triplete para señalar el fin de la traducción, y a la cadena B: 90 nucleótidos (30 aminoácidos) más un triplete para señalar el fin de la traducción. Además. Para facilitar la separación de los productos sintetizados, se añadió a cada gen el triplete correspondiente a la metionina.
- Los genes sintéticos A y B se insertaron por separado en el gen de la β -galactosidasa de un plásmido recombinante y se introdujo en una cepa de *E. coli*, donde al

multiplicarse, fabricaron un mRNA que tradujo una proteína químerica, en la que una parte de la secuencia de la β -galactosidasa estaba unida por una metionina a la cadena a o a la cadena B de la insulina.



- Liberación de las cadenas A y B de la insulina. Como ninguna de las cadenas de la insulina contiene en su secuencia metionina, esto se aprovechó para separar las cadenas de la insulina del resto de proteína quimérica. Lo que se llevó a cabo mediante el tratamiento con bromuro de cianógeno, que destruye la metionina.
- Una vez purificadas las cadenas, éstas se unieron mediante una reacción que favorece la formación de puentes disulfuro.

Quizás lo más complicado de este procedimiento sea la purificación de las cadenas A y B. Por lo que diseñar estrategias de clonaje que desde un principio contemplen la incorporación de una etiqueta (tag) que facilite su purificación sea un abordaje más efectivo. En la siguiente Tabla se muestran las principales etiquetas de afinidad (tags) utilizadas en la clonación heteróloga de proteínas.

Affinity tag	Residues	Sequence	Matrix
Poly-His	Usually 6	HHHHHH	Ni
Poly-Arg	Usually 5	RRRRR	Cation-exchange
Glutathione S-transferase	211	Protein	Glutathione
Maltose-binding protein	396	Protein	Cross-linked amylose
Streptavidin binding protein	38	Peptide	Streptavidin
Calmodulin-binding protein	26	Peptide	Calmodulin
Chitin-binding protein	51	Protein domain	Chitin
c-myc	11	EQKLISEEDL	Anti-body
HA(Hemagglutinin)	9	YPYDVPDYA	Anti-body
Flag/x3 Flag	8/24	DYKDDDK/ DYKDDDK x3	Anti-body
T7	11	MASMTGGQMG	Anti-body

6. Estos sistemas se basan en preparaciones inyectables que retardan la liberación:

- Mediante la unión a otras proteínas (protamina).
- Mediante una cristalización: se añade Zinc y como las partículas son más grandes tardan en hacerse solubles, por lo que va liberándose poco a poco.

Dependiendo de cada sistema de retardo de su acción las insulinas pueden ser: rápidas, intermedias y lentas.

7. Jeringuillas graduadas en unidades de insulina:

- Jeringas precargadas
- Bombas de infusión.

Los inconvenientes fundamentalmente se deben a la inyección en sí, a la administración dolorosa y a la escasa vascularización, lo que lleva a provocar hipertrofia de la zona de inyección si no se modifica frecuentemente.

8. No tendría interés ya que la naturaleza proteica de la insulina la convierte automáticamente en un producto inestable al ser administrado por vía oral por el pH ácido del estómago y la acción de enzimas gástricas.

9. Los retos a los que se enfrentaría una formulación oral de este fármaco:

- Requiere un sistema protector sofisticado frente a los ácidos gástricos y las proteasas del tracto gastrointestinal superior.

- Son necesarios potenciadores y/o bioadhesivos para aumentar el tiempo de contacto con la mucosa gástrica y mejorar su paso a través de la mucosa intestinal.
- Se requiere promover la estabilidad de la molécula a través de conjugados.

10. Aprobada por la FDA, Insulina inhalada de acción rápida -Afrezza®. En investigación, diversos sistemas de liberación de fármacos basados en nanopartículas de diferente naturaleza: poliméricas, lipídicas, liposomas, etc.

POSIBLE HIPOGLUCEMIA SECUNDARIA A NEFROPATÍA DIABÉTICA Y ACUMULACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS ORALES

Asignaturas implicadas: Atención Farmacéutica, Medicamentos y Prácticas Sanitarias; Farmacología y Farmacoterapia I y II; Bioquímica Clínica y Patología Molecular Humana; Bioquímica y Biología Molecular I y II; Nutrición y Bromatología; Nutrición y Dietética

Autores: C. Santa María Pérez, I. Vicario Romero, R. Callejón Fernández, I. Villegas Lama, C. Pérez Guerrero

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Aplicar conocimientos farmacoterapéuticos en pacientes ancianos con enfermedades crónicas y riesgo cardiovascular.
- Aprender estrategias para mejorar el uso de los medicamentos. Aprender a interpretar valores analíticos. Describir la diabetes mellitus tipo 2.
- Conocer el mecanismo de acción actualmente propuesto de la metformina.
- Valorar el estado nutricional del paciente.
- Conocer la importancia de la dieta y el ejercicio físico en el control de la glucemia.
- Interpretar el índice glucémico de los alimentos.
- Conocer las recomendaciones nutricionales y pautas dietéticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Aplicar los conocimientos en nutrición y dietética para saber calcular la energía y nutrientes que debe proporcionar la dieta.

PLANTEAMIENTO

Mujer de 69 años de edad con diabetes mellitus tipo 2, diagnosticada desde hace más de 10 años, con hipertensión arterial y poliartritis. Presenta mal estado general, edemas en las piernas y comenta que ha sufrido la semana anterior episodios de mareos con calambres, temblor y sudoración incluso algunas veces deposiciones diarreicas y pérdida de apetito. Además, refiere que estas dos últimas semanas ha aumentado la dosis de ibuprofeno 600 mg a 4 sobres al día por mayor dolor de la artritis. No ha padecido eventos cardiovasculares pero tiene antecedentes familiares ya que su padre falleció de infarto de miocardio. Comenta llevar una vida sedentaria, no fuma y bebe un par de cervezas sin alcohol al día.

Peso: 90 Kg, Talla: 1,55 m, IMC: 37.46 Kg/m², Pa: 160/100 mmHg

Analíticas: Glucemia preprandial: 39.4 mg/dl, Hemoglobina glicosilada Hb1A2: 5.9 %, colesterol total: 190 mg/dl, HDLc: 55 mg/dL, LDLc: 100 mg/dl, albuminuria: 320 mg/día, creatinina sérica: 2.4 mg/dl, aclaramiento de creatinina (fórmula CG): 31.43 mL/min, ligera hiperkalemia e hiponatremia.

El tratamiento farmacológico que tiene pautado es: Glimepirida 4 mg, 2 comprimidos al día. Metformina 850 mg, 2 comprimidos al día. Ramipril/hidroclorotiazida 5/25 mg, 1 comprimido por la mañana. Ibuprofeno 600 mg, cuando dolor.

PREGUNTAS

1. Establecer el estado de situación de la paciente y evaluar la Farmacoterapia.
2. Describa brevemente la diabetes mellitus tipo 2
3. Interprete los valores de la analítica.
4. Haga una revisión del tratamiento farmacológico.
5. ¿Cuál es el posible origen de la sintomatología que presenta la paciente?
6. ¿Es adecuado el tratamiento actual para la paciente?, ¿habría que hacer algún cambio?, ¿cuál sería el tratamiento más adecuado?, ¿cuál sería la posible intervención del farmacéutico?
7. ¿Cuál sería el estado nutricional de la paciente considerando sus datos antropométricos?
8. Calcule la energía que debe proporcionar su dieta según las características de la paciente así como la distribución de la energía en los distintos nutrientes energéticos.
9. Establezca algunas recomendaciones y consejos nutricionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008; 46: 72–83.
2. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing criteria, detection and prevention. *Drugs aging* 2012 29;437-52.
3. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009; 339:b4531.

4. Standards of Medical Care Diabetes. *Diabetes Care* January 2012 vol. 35 no. Supplement 1 S11-S63.ADA 2013.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
6. González Hernández A. Principios de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 1ª Ed Elsevier España, 2010. ISBN: 9788480860765.
7. Gaw A y Cowan RA. Bioquímica Clínica. 2ª Ed Harcourt España, 2001. ISBN: 9788481745238
8. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Glimpirida Alter 4 mg. 2005 [citado 13 Nov 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67244/FT_67244.pdf
9. Año publicación: 2010 AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Metformina Actavis 850 mg. 2010 [citado 13 Nov 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73309/FT_73309.pdf
10. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ramipril/Hidroclorotiazida Ranbaxy 5 mg/25 mg. 2014 [citado 13 Nov 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/79087/FT_79087.pdf
11. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ibuprofeno Cuve 600 mg. 2011 [citado 13 Nov 2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66304/FT_66304.pdf
12. Diamanti-Kandarakis E y cols. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 162, 193-212, 2010.
13. SENPE (Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral) y SEGG (Sociedad Española de Geriátría y Gerontología). Valoración Nutricional en el anciano. Disponible en http://www.senpe.com/IMS/publicaciones/consenso/senpe_valoracion_nutricional_anciano.pdf
14. Guía de Alimentación y Salud. Alimentación en las enfermedades: Diabetes. Disponible en: http://www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-l/guia/enfermedades/diabetes/manual_el_indice_glucemi.htm
15. Gil A. Tratado de Nutrición. Tomo IV. Ed. Médica Panamericana, 2010.
16. Gavaldon MJ., Montesinos E. 2006. Dietoterapia en la diabetes tipo 1 y tipo 2. Generalidades. *Avances en Diabetología* 22(4):255-261.

SOLUCIÓN

1. La paciente presenta una posible hipoglucemia por sobredosificación de sulfonilureas e insuficiencia renal agravada por la sobredosificación de AINE, ocasionando una potenciación del efecto de los antidiabéticos orales.

PROBLEMAS DE SALUD (CLÍNICA)	FÁRMACOS	EVALUACIÓN		
		NECESIDAD	EFFECTIVIDAD	SEGURIDAD
Diabetes mellitus tipo 2	Glimepirida 4 mg (2 comp/ día) (101) Metformina 850 mg (2 comp/día)(101)	S	S	N
				N
Hipertensión arterial	Ramipril/hidroclorotiazida 5/25 mg 1 comp/día (100)	S	N	S
				N
Artritis	Ibuprofeno 600 mg cuando dolor (actual; 4/día 2.400 mg)	S	N	N
Insuficiencia renal, obesidad, edema maleolar, malestar general calambres , diarreas				

Resultados negativos de la medicación (RNM): Inseguridad de la metformina y la glimepirida, debido a la hipoglucemia, causada por interacciones que agravan la insuficiencia renal y sobredosificación (PRM: interacción, sobredosificación y RAM); Inefectividad del tratamiento antihipertensivo ya que mantiene las cifras de tensión arterial elevada; Inseguridad de la HCTZ por interacción (PRM); Inefectividad e inseguridad del ibuprofeno por continuar con el dolor y producir interacciones (PRM); Necesidad de AAS y estatinas, para la prevención cardiovascular [1,2,3].

2. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido catalogada como la epidemia del siglo XXI tanto por su creciente magnitud como por su impacto en la enfermedad cardiovascular, primera causa de mortalidad en las sociedades desarrolladas. Es una enfermedad crónica que requiere educación médica continua y educación para el autocuidado del paciente, más allá del control de la glucemia. Además, requiere prevención de riesgos multifactoriales [4]. Es una patología producida por la combinación de una resistencia periférica a la acción de la insulina y a una disfunción de las células beta del páncreas que les incapacita para responder de forma eficiente y compensar la resistencia. Suele aparecer en adultos de más de 40 años, siendo factores de riesgo la obesidad y el sedentarismo. Tiene una fuerte predisposición genética aún no claramente definida. Entre las complicaciones crónicas de la enfermedad están la disminución de la luz de pequeños vasos o microangiopatías. Estas alteraciones se localizan

principalmente en retina, riñón y sistema nervioso, provocando retinopatía, nefropatía y neuropatía [5,6].

3. La paciente presenta hipoglucemia ya que los niveles normales de glucosa plasmática preprandial oscilan entre 70-130 mg/dl. Los motivos de hipoglucemia en la persona diabética son: insuficiente ingestión de líquidos, exceso de insulina o sulfonilureas), ejercicio extenuante o exceso de ingestión de alcohol.

Los valores de hemoglobina glicosilada están normales (dentro del rango 4%-6%). Se producen por unión de glucosa a grupos aminos de la cadena beta de la hemoglobina, principalmente. De ellas la más abundante es la HbA1c. La concentración en sangre de HbA1c depende de los niveles medios de glucosa durante la vida del hematíe y, por tanto, tiene utilidad para estimar la media de glucemia de los últimos 120 días.

Los niveles de colesterol se encuentran dentro de los valores normales: el colesterol total por debajo de 200 mg/dL, el HDLc en mujeres superior a 50 mg/dL y el LDLc, que es el responsable de la formación de las placas de ateromas, se encuentra en el límite de los valores óptimos (100 mg/dL). Uno de los efectos beneficiosos de la metformina es disminuir los triglicéridos y el LDL colesterol. Las dislipidemias suelen asociarse a la diabetes.

La nefropatía es una complicación crónica de la DM2 producida por un aumento del grosor de la membrana basal del glomérulo renal, que afecta a la permeabilidad y en la que se eliminan proteínas por orina. La microalbuminuria se refiere a una excreción de albúmina comprendida entre 30 mg/día y una albuminuria franca, superior a 300 mg/día. En este caso la paciente presenta una insuficiencia renal moderada.

La insuficiencia renal se ve también reflejada en el aumento de la concentración de creatinina sérica (valores normales en mujeres 0,6-1,1 mg/dL) y por la disminución del aclaramiento de esta sustancia por el riñón (valores normales 88-128 ml/min). La creatinina es un producto de desecho que se elimina del organismo sólo a través del riñón, por ello estas pruebas evalúan específicamente la función renal.

El estudio del equilibrio electrolítico es el perfil bioquímico solicitado con mayor frecuencia para detectar una posible enfermedad y evaluar la función renal. El ión potasio es el principal catión intracelular. Una concentración alta de ión potasio en plasma se asocia a una función renal disminuida [7].

4. Fármacos utilizados:

Glimepirida: antidiabético oral perteneciente al grupo de las sulfonilureas, que actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, y cuya dosis máxima recomendada es de 6 mg/día. Se utiliza en asociación con metformina cuando la dosis máxima diaria de la biguanida no controla adecuadamente la glicemia del paciente. El

empleo de dosis máxima de glimepirida es indicativo de no control glucémico, por lo que se requiere el inicio de tratamiento con insulina, bajo estricta supervisión médica [8].

Metformina: antidiabético oral perteneciente al grupo de las biguanidas que ejerce su efecto antihiper glucemiante por medio de tres mecanismos: i) reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis; ii) en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización, y iii) retraso de la absorción intestinal de la glucosa. La dosis máxima recomendada de este medicamento es de 3 g/día, dividiendo la dosis en 3 tomas, e ingiriéndola durante o después de las comidas. Puede dar lugar a reacciones adversas frecuentes de tipo gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de apetito. La tolerancia gastrointestinal se mejora con un aumento lento de la dosis. Además, la concomitancia de tratamiento con diuréticos, en especial los diuréticos de asa pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica por su potencial de disminuir la función renal y la acumulación de metformina, que se excreta inalterada en la orina [9].

Consideraciones sobre el tratamiento con antidiabéticos orales: El uso de sulfonilureas, está contraindicado en el tratamiento de pacientes ancianos con insuficiencia renal, también en el caso de la metformina. La dosis máxima recomendada de glimepirida es de 6 mg/día, dosis mayores de 4 mg/día solo dan mejores resultados en casos extraordinarios (la paciente está tomando 8 mg/día por lo cual está sobredosificada). En pacientes no controlados con metformina, puede iniciarse un tratamiento con glimepirida con dosis bajas e irá incrementando hasta la dosis máxima diaria. La metformina es un medicamento de primera elección en pacientes que presentan IMC > 25 kg/m² ya que disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta la sensibilidad de los tejidos a la insulina, pero está contraindicada en insuficiencia renal. Por lo tanto el tratamiento debe ser revisado por el médico y sustituido. Ramipril/Hidroclorotiazida: combinación de un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) y un diurético tiazídico, cuyas dosis máximas permitidas son de 10 mg de ramipril y de 25 mg de hidroclorotiazida al día.

El tratamiento con tiazidas puede modificar la tolerancia a la glucosa, pudiendo manifestarse una diabetes mellitus latente. Por ello, en los pacientes diabéticos puede ser necesario el ajuste de las dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes. El tratamiento concomitante de la combinación Ramipril/Hidroclorotiazida con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede inducir la disminución del efecto antihipertensivo de la combinación [10].

Consideraciones sobre el tratamiento antihipertensivo: En pacientes con hipertensión y filtrado glomerular reducido, las tiazidas pierden su eficacia y aumentan su toxicidad. Ambos fármacos son de eliminación renal y en pacientes mayores con insuficiencia renal no se recomienda dosis plena, ambos fármacos están al máximo de dosis. En este escenario la

furosemida sería una buena elección (salvo contraindicaciones). Sería necesario revisar el tratamiento por mantener cifras de tensión arterial elevadas y posibles interacciones.

Ibuprofeno: Fármaco perteneciente al grupo de los AINE utilizado en la artritis reumatoide, donde no debe sobrepasar la dosis máxima diaria de 2400 mg. Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión no controlada sólo deberían recibir tratamiento con ibuprofeno si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. El uso habitual de analgésicos puede llevar a lesiones renales duraderas, con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica), riesgo que se presenta elevado en pacientes ancianos y en aquellos que están siendo tratados con diuréticos. Además, este AINE podría potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, por desplazamiento de su unión a proteínas plasmáticas [11].

Consideraciones sobre el tratamiento analgésico-antiinflamatorio: La paciente toma AINE de forma ocasional pero desde hace 2 semanas lo toma de forma habitual, y últimamente sobredosificado, produciendo interacción con los restantes tratamientos y mayor retención de líquidos y edemas. El ibuprofeno está sobredosificado con una duración mayor de dos semanas. Sin embargo, normalmente se aconseja la dosis más baja posible, durante el menor tiempo posible. Los AINE en pacientes con resistencia a la insulina y aclaramiento de creatinina sérica < 50 mL/min, están contraindicados por riesgo de deterioro de la función renal. Los AINE con hipertensión arterial moderada (160/100- 179/109 mmHg) están contraindicados por riesgo de empeoramiento de la hipertensión. Por lo tanto el tratamiento es ineficaz e inseguro y se recomendaría su retirada y sustitución [9,10].

5. **Posible escenario.** En la paciente se produce una sobredosificación de los antidiabéticos orales debido a la insuficiencia renal causada por la toma de AINE, en un riñón con probable nefropatía diabética y a la deshidratación por la diarrea. Por ello se produce hipoglucemia. En la hipoglucemia de la persona diabética los órganos más afectados son los del sistema nervioso central. El conjunto de la sintomatología recibe el nombre de neuroglupenia. Como consecuencia se estimula el sistema simpático y aumenta la liberación de adrenalina. Este proceso se denomina reacción simpática de la hipoglucemia. Las manifestaciones de la neuroglupenia son la disminución de la función cognitiva, produciendo malestar general [6,7]. Por otro lado, la metformina puede provocar acidosis láctica cuando la función renal está comprometida como le ocurre a esta paciente. La acidosis láctica se debe a una exagerada producción y deficiente catabolización y excreción del ácido láctico. El ácido láctico se produce a partir del ácido pirúvico que es el principal metabolito obtenido en la oxidación de la glucosa. La mayor parte del ácido pirúvico se oxida en el ciclo de Krebs. Otra parte del pirúvico se

reduce a ácido láctico que se acumula porque no puede oxidarse de forma directa. El riñón puede oxidar el ácido láctico a pirúvico y además puede excretar directamente, sin metabolizar otra parte de ácido láctico. La insuficiencia renal afectará a su excreción. El mecanismo por el cual la metformina produce acidosis no está del todo claro. Se sabe que la metformina disminuye el transporte mitocondrial de coenzimas de óxido-reducción, aumenta el metabolismo anaerobio y disminuye la actividad de la piruvato deshidrogenasa. Se cree que la razón de la acidosis láctica sea un aumento de la respiración anaerobia intestinal. Normalmente el hígado podría convertir esta acumulación de lactato en glucosa a través de la gluconeogénesis, pero ésta es la vía que inhibe la metformina [12].

6. Adecuación e intervención del farmacéutico: La paciente es mayor de 65 años con diabetes y múltiples factores de riesgos para sufrir complicaciones derivadas del mal control de la glucemia, por ello es importante derivarla al médico para que le revise el tratamiento completo, por tener descontrolada la glucemia, la hipertensión y la administración crónica de ibuprofeno. En el motivo de derivación habría que indicar, que la glibenclamida está contraindicada en casos de hiperglucemias reiteradas, el ibuprofeno y la metformina no se deben utilizar en pacientes con TFG < 30 ml/min por riesgo de acidosis y también estaría aconsejado iniciar tratamiento con estatinas en pacientes con diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular e iniciar antiagregantes plaquetarios en pacientes con diabetes si presentan factores de riesgo cardiovascular [1,2]. También sería necesario por parte del farmacéutico realizar una información y adiestramiento para que la paciente se responsabilice de su enfermedad y favorecer su autonomía. La educación para la salud incluiría medidas en cuanto a dieta y ejercicio además de la información del uso de los medicamentos y medidas del control de la glucemia y presión arterial.

7. Para la valoración del estado nutricional disponemos de los datos de edad, altura y peso. Peso: 90 Kg, Talla: 1,55 m, IMC: 37.46 Kg/m².

La valoración del peso, como dato aislado, se considera en referencia a los percentiles en la población de estudio (Tabla 1), considerando normalidad los valores entre los percentiles 15 y 85 (Tabla 2)

Tabla 1. Percentiles de peso en ancianos

	Percentiles (kg)						
	5	10	25	50	75	90	95
Varones							
65-69	55	60	64	70	78	85,5	90
70-74	57	60	64	71,5	77,5	83,75	90
75-79	50	54	60,5	67,25	73	82,5	90,5
80-84	52	56,5	62	66	71,5	78,5	82
>85	48,5	52	54	64,25	67,5	73,5	75,5
Mujeres							
65-69	49,5	52	57,5	66,5	72,5	79	85,5
70-74	45,5	47	54	60	66,5	74,5	78
75-79	43,5	49	54	62	67,5	72	75,5
80-84	40,5	43,5	51	56,25	61,5	68	70
>85	41,5	42	47	51,25	59	67,5	73,5

Tabla 2. Clasificación del estado nutricional por el peso, según los percentiles de la población de origen

Percentil	Estado nutricional
<5	Malnutrición grave
5-10	Malnutrición moderada
10-15	Malnutrición leve
15-85	Normal
>85	Sobrepeso/Obesidad

La paciente tiene un peso de 90 Kg, por lo que estaría por encima del percentil 95 para su grupo de edad, y por lo tanto presenta sobrepeso (Tabla 2).

Para conocer el grado de sobrepeso utilizamos el índice de masa corporal (IMC). El IMC es un índice ampliamente utilizado que nos permite de forma sencilla clasificar a la población según su estado nutricional. Considerando la clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) (Tabla 3) el IMC de la paciente se corresponde con una Obesidad tipo II.

Tabla 3. Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC (SEEDO 2000)

IMC = peso (kg)/altura ² (m)	
Valores límites del IMC	
IMC <18,5	Peso insuficiente
18,5-24,9	Normopeso
27-27,9	Sobrepeso grado II (preobesidad)
30-34,9	Obesidad de tipo I
35-39,9	Obesidad de tipo II
40-49,9	Obesidad de tipo III (mórbida)
>50	Obesidad de tipo IV (extrema)

La paciente presenta una obesidad tipo II, por lo que debemos tenerlo en consideración en el planteamiento de su dieta.

8. La paciente presenta una obesidad tipo II lo que conlleva a tener una restricción calórica en su dieta. Por eso, el peso que debemos considerar a la hora de calcular las necesidades calóricas no es el peso de la paciente sino el peso máximo aceptable de cada persona:

- En la mujer: peso máximo aceptable = $25 \times (\text{talla en m})^2$.
- En el varón: peso máximo aceptable = $27 \times (\text{talla en m})^2$.

En nuestro caso el gasto energético en reposo (GER) sería el siguiente:

$$\text{Peso máximo aceptable} = 25 \times (1,55)^2 = 60,06 \text{ Kg es decir } 60 \text{ Kg}$$

El gasto energético total (GET) se puede calcular mediante las tablas de estimación rápida de la FAO/OMS (Tabla 5) a partir del peso máximo aceptable en función de la actividad física y el sexo, aplicándose una reducción según la edad (Tabla 6). Además en caso de obesidad, como es este caso, se practicará una reducción adicional del 30-40% (Tabla 6).

Tabla 5. Gasto energético total según la actividad Física

Necesidades energéticas según la actividad física	Kcal/kg/día
Metabolismo basal	24
Reposo en cama o actividad mínima	30
Actividad Ligera	Hombre 40/ Mujer 36
Actividad media	Hombre 46/ Mujer 40
Actividad Intensa	Hombre 54/Mujer 47
Actividad excepcional intensa	Hombre 62/Mujer 55

En nuestro caso GET = 36 x 60 = 2160 Kcal/día

Tabla 6. Reducción por edad y por exceso de peso de las necesidades energéticas (OMS)

Reducción por edad	Reducción por exceso de peso
19-49 años.....reducción 5%	10-20% si sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 30$)
50-59 años.....reducción 10%	30-40% si obesidad ($\text{IMC} \geq 30$)
60-69 años.....reducción 20%	
≥ 70 años.....reducción 30%	

La reducción por la edad se según las tablas de la OMS: GET = 2160 – 432 = 1728 Kcal/día. Además, como tiene obesidad, la reducción por exceso de peso sería la siguiente: GET = 1728 – 30 % = 1728 – 518,4 = 1209,6 Kcal/ día, es decir unas 1210 Kcal/día.

Según la dieta equilibrada, la energía se debe distribuir de la siguiente manera: 50-60% de la energía debe proceder de los hidratos de carbono, 10-15% de las proteínas y el 25-30% de las grasas. Según esto, la dieta de nuestra paciente sería: Hidratos de carbono: 1210 x 55 % = 665,5 Kcal; Proteínas : 1210 x 15 = 181,5 Kcal; Grasas: 1210 x 30 = 363 Kcal

9. Los objetivos en el tratamiento nutricional de los pacientes con DM son [16]:

- Alcanzar y mantener un control glucémico aceptable.
- Mantener un peso corporal cercano al ideal, aportando las calorías adecuadas.
- Monitorizar y controlar los niveles de los lípidos plasmáticos.
- Prevenir y tratar la aparición de complicaciones agudas y crónicas de la enfermedad.

Para conseguir estos objetivos es necesario que la dieta sea equilibrada y completa, que proporcione las calorías necesarias para mantener o reducir el peso y, en niños y adolescentes, permita un crecimiento y desarrollo adecuado, que incremente las necesidades calóricas en el embarazo y lactancia y que prevenga y ayude a tratar complicaciones agudas, sobre todo la hipoglucemia, y la complicaciones crónicas. Algunos consejos para la enseñanza de la alimentación equilibrada serían:

- Evitar cambios radicales en la alimentación, sino conseguir cambios paulatinos y adaptados a la realidad del paciente.
- Intentar que la dieta sea individualizada y “hecha a medida”.
- Evitar formular una lista de alimentos prohibidos, sino explicar las tablas de equivalencias y alimentos alternativos.

- Evitar la prescripción simultánea de un fármaco y una dieta, es decir hay que intentar dar un margen de confianza a los cambios en la alimentación. Por eso se debe iniciar la educación alimentaria antes de prescribir un fármaco.

RIESGOS EN LA PRÁCTICA DEPORTIVA EXTREMA

Asignaturas implicadas: Bioquímica y Biología Molecular I y II; Bioquímica Clínica y Patología Molecular; Fisiología Humana I y II; Fisiopatología

Autores: A. Castaño Navarro, A. Mate Barrero, E. Revilla Torres

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Saber interpretar alteraciones en el hemograma y en la bioquímica sérica.
- Realizar una orientación etiológica de patologías con manifestaciones comunes.
- Conocer pruebas de laboratorio específicas para confirmar un diagnóstico.
- Proponer un tratamiento adecuado a la patología diagnosticada.

PLANTEAMIENTO

Marino es un estudiante de origen dominicano que se encuentra actualmente cursando estudios de posgrado en España, donde lleva residiendo desde hace poco más de un año. Se ha aficionado al ciclismo, deporte que practica con regularidad desde hace seis meses. Le encanta salir a practicar con su grupo de entrenamiento, y siempre que pueden organizan salidas por las numerosas rutas montañosas de su entorno. Marino lleva algún tiempo sufriendo dolores articulares, razón por la que decidió acudir a un fisioterapeuta. Sin embargo, sus dolores no han cedido, y últimamente se siente muy fatigado cada vez que sale a practicar ciclismo. Además de la disnea de esfuerzo, sufre cefaleas y se nota las manos frías e hinchadas con frecuencia, por lo que ha decidido ir al médico.

En la exploración física, se detecta esplenomegalia e ictericia, por lo que el médico solicita la realización de un hemograma y pruebas bioquímicas para estudiar su perfil hepático. Los resultados más destacables de su analítica son: eritrocitos $2,56 \times 10^{12}/L$ (\downarrow); hemoglobina (Hb) 7,8 g/dL (\downarrow); hematocrito 24,3% (\downarrow); reticulocitos 4% (\uparrow); leucocitos $9,47 \times 10^9/L$ (neutrófilos 56,6%, linfocitos 30,4%, monocitos 7,4%, eosinófilos 4,8%; basófilos 0,8%); plaquetas $315 \times 10^9/L$; volumen plaquetario medio (VPM) 9,7 fL; GOT (AST) 25 U/L; GPT (ALT) 24 U/L; gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 16 U/L; fosfatasa alcalina 52 U/L; bilirrubina indirecta = 1,4 mg/dL (\uparrow); haptoglobina plasmática ligeramente disminuida; LDH 390 U/L (\uparrow);

Cuando Marino vuelve para revisar los resultados de su analítica, le comunica a su médico que cree que está perdiendo agudeza visual, y que sigue teniendo dolores y dificultad respiratoria que empeoran cada vez que sale con la bicicleta por tiempo prolongado. Además, últimamente ha tenido cuadros febriles y se siente acatarrado con frecuencia. A la vista de la

analítica, de la sintomatología y de su procedencia geográfica, el médico solicita una serie de pruebas hematológicas complementarias. El análisis del frotis sanguíneo muestra anisocitosis, así como una poiquilocitosis muy característica. Estos datos, junto con las pruebas de supervivencia eritrocitaria (que aparece disminuida) y otras pruebas electroforéticas (para analizar las características bioquímicas de la hemoglobina), permitirán confirmar su sospecha de diagnóstico.

PREGUNTAS

1. Calcular los índices eritrocitarios (VCM, HCM, CHCM) a partir de los datos del hemograma. ¿Hay algún dato anormal?
2. ¿Qué son los reticulocitos? ¿Por qué es importante medir sus niveles en la sangre de Marino?
3. ¿Qué información útil proporcionan los niveles de bilirrubina y haptoglobina en plasma, con respecto a la tasa de destrucción de glóbulos rojos?
4. ¿Es probable que Marino presente un cuadro agudo de hepatitis? ¿Por qué?
5. ¿Qué son la anisocitosis y la poiquilocitosis? ¿Cuáles son las alteraciones morfológicas de los eritrocitos más comunes?
6. ¿Cuál es la naturaleza bioquímica de la hemoglobina? ¿Qué tipos de hemoglobina existen en el adulto sano?
7. ¿Cuál es el diagnóstico que sospecha el médico de Marino? ¿Qué pruebas diagnósticas le permitirán confirmarlo?
8. ¿Qué recomendaciones y tratamiento le aconsejarán a Marino su médico y su farmacéutico?

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz-Argüelles GJ. Fundamentos de Hematología. 4ª edición Ed. Médica Panamericana, 2009.
2. Vives JL y Aguilar JL. Manual de técnicas de laboratorio en Hematología. 4ª edición Ed. Elsevier, 2014.
3. Wajcman H y Moradkhani K. Abnormal haemoglobins: detection & characterization. Indian J Med Res. 2011, 134: 538-546.
4. CDC. <http://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/sicklecell/traits.html>
5. NIH. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sca/>

SOLUCIÓN

1. La anemia se define como la disminución de la concentración de hemoglobina en sangre periférica. Todos los tipos de anemia comparten un mecanismo común: el desequilibrio entre la formación de eritrocitos por la médula ósea (eritropoyesis) y su eliminación por el sistema mononuclear fagocítico. Sin embargo, al estar la anemia asociada con numerosas y variadas patologías, sus causas pueden ser muy diversas, como también lo será el tratamiento a seguir en cada caso.

Los índices eritrocitarios son parámetros útiles para la orientación etiológica de las anemias, y se pueden calcular fácilmente a partir de tres parámetros del hemograma: el recuento de eritrocitos (expresado como el número de GR por litro de sangre), la concentración de hemoglobina (expresada generalmente en gramos de Hb por decilitro de sangre, es decir, % p/v) y el hematocrito (que es el porcentaje del volumen sanguíneo ocupado por los eritrocitos). Así, el volumen corpuscular medio (VCM) relaciona el hematocrito con el recuento eritrocitario, e indica el tamaño medio de los GR; la hemoglobina corpuscular media (HCM) indica la cantidad media de Hb en cada eritrocito, y se calcula a partir de la concentración de Hb y del recuento eritrocitario; la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) se calcula a partir de la concentración de Hb y del hematocrito, y se suele expresar como gramos de Hb por cada decilitro de GR, es decir, % p/v).

En el caso de Marino, los valores de los índices eritrocitarios son: VCM = 94 fL; HCM = 30,5 pg/GR; CHCM = 32,1%. Los tres parámetros están dentro de los valores normales, por lo que se trataría de una anemia normocítica y normocrómica. Esto haría descartar, en principio, la existencia de una anemia ferropénica (anemia por déficit de hierro), que es con mucho la causa más frecuente de anemia y que es de tipo microcítica hipocrómica.

2. Los reticulocitos son los precursores inmediatos de los eritrocitos; una vez formados en la médula ósea, se incorporan a la sangre periférica para culminar su maduración en 1-2 días. El recuento de reticulocitos puede expresarse en valor absoluto (número de reticulocitos por litro de sangre) o como porcentaje con respecto al número de GR maduros, y es la prueba más simple para evaluar la actividad eritropoyética de la médula ósea. Así, si los niveles de reticulocitos aparecen aumentados (reticulocitosis), la anemia se considera regenerativa; en caso contrario, es de tipo arregenerativo.

La sangre de Marino presenta reticulocitosis, por lo que su anemia es de tipo regenerativa. Esto quiere decir que su médula ósea está intentando compensar el déficit hemoglobínico aumentando la síntesis de GR. Generalmente, las anemias regenerativas se producen por una hemorragia (pérdida de sangre) o por un proceso hemolítico (destrucción acelerada de los GR en el interior del organismo). A su vez, los procesos hemolíticos pueden

tener un origen inmunitario (aparición de anticuerpos que destruyen los GR), o bien ser consecuencia de un defecto eritrocitario (en la estructura de su membrana, en su metabolismo, o en la síntesis de la molécula de hemoglobina).

3. Cuando se produce un cuadro de anemia hemolítica, los eritrocitos se destruyen a una tasa superior a la normal (la vida media de un eritrocito en sangre periférica es de unos 120 días). Si los GR se destruyen en el interior de los vasos sanguíneos (hemólisis intravascular), se libera hemoglobina al plasma, y ésta se une a la haptoglobina (proteína de transporte que la conduce al hígado para su metabolismo), cuyos niveles plasmáticos se verán disminuidos. Por el contrario, cuando la hemólisis es extravascular, los GR se destruyen principalmente en los sinusoides venosos del bazo y otros órganos; por tanto, no se libera la hemoglobina al plasma, sino que el grupo hemo se cataboliza a bilirrubina, que en el plasma se une a la albúmina (bilirrubina indirecta).

La analítica bioquímica de Marino refleja un aumento de bilirrubina indirecta, mientras que los niveles de haptoglobina aparecen solo ligeramente disminuidos. Estos resultados son compatibles con un proceso de hemólisis extravascular, lo que explicaría la aparición de esplenomegalia (inflamación del bazo). EL proceso hemolítico también es compatible con el aumento de LDH (por destrucción masiva de GR) y con la disminución de la supervivencia eritrocitaria detectada en las pruebas complementarias.

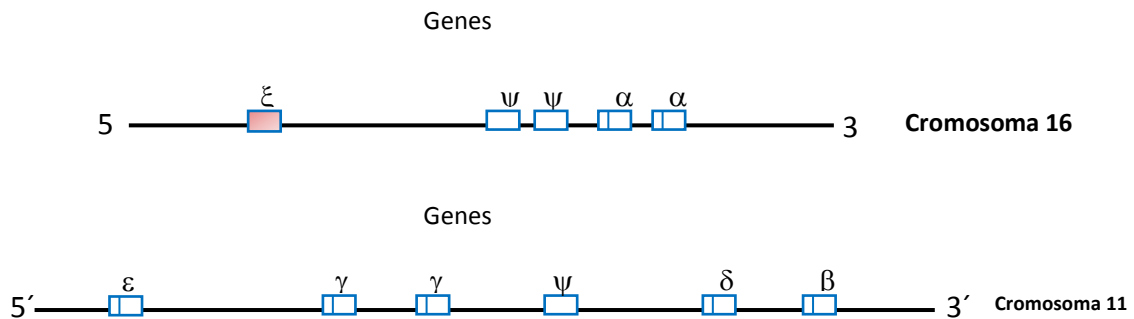
4. Marino no sufre un cuadro hepático agudo, ya que los niveles de las enzimas que se determinan para evaluarlo (GPT, GOT, GGT, y fosfatasa alcalina) se encuentran en el rango de los valores normales: hasta 40 U/L (hombres) para la GPT y GOT; hasta 60U/L para la GGT, y 40-130U/L para la fosfatasa alcalina. Por otro lado, la bilirrubina indirecta o bilirrubina no conjugada tiene un valor de 1,4 mg/dL, que como hemos señalado es superior al valor normal (0,1 a 0,5 mg/dL en adultos). Este aumento estaría relacionado con la hemólisis producida durante el ejercicio intenso realizado, y no con un daño hepático.

5. El término anisocitosis se refiere a la variación en el tamaño de los eritrocitos. Esta alteración puede reflejarse en el hemograma (mediante una elevación del parámetro denominado amplitud de distribución eritrocitaria, ADE o RDW), o puede apreciarse a simple vista mediante la observación de un frotis sanguíneo. Por su parte, la poiquilocitosis es otra alteración cualitativa de los GR que se refiere a la alteración en su forma normal de disco bicóncavo. Entre las alteraciones morfológicas más comunes destacan: esferocitos, eliptocitos, dianocitos, drepanocitos (en forma de hoz; típicos de la anemia drepanocítica o falciforme), equinocitos, acantocitos, dacriocitos, esquistocitos, estomatocitos, excentrocitos, etc.

6. La hemoglobina es una proteína típica globular, formada por cuatro cadenas polipeptídicas llamadas globinas. Cada globina se compone de 8 α -hélices de aproximadamente 140 aminoácidos cada una, conectadas entre sí por regiones no helicoidales. Los grupos R de los aminoácidos empaquetados en el interior de la molécula son predominantemente de carácter hidrofóbico y los expuestos en la superficie son generalmente hidrofílicos, haciendo a la molécula relativamente soluble en agua. La hemoglobina es una proteína alostérica, que presenta dos conformaciones con distinta afinidad por el oxígeno, la forma R (oxihemoglobina) une oxígeno con alta afinidad y la forma T (desoxihemoglobina) lo une con baja afinidad.

Los distintos tipos de hemoglobina presentan diferentes combinaciones de globinas. Se conocen más de 500 variantes genéticas en la población humana; la mayoría se debe a cambios en un solo aminoácido, y con frecuencia estos cambios no tienen mucho efecto sobre la función. En los adultos, la hemoglobina principal se identifica como HbA (HbA1) y es una estructura tetramérica de 2 cadenas α y 2 cadenas β . Una hemoglobina de menor importancia en el adulto, identificada como HbA2, es una estructura tetramérica de 2 cadenas α y 2 cadenas δ . La composición total de la hemoglobina en un adulto normal es de aproximadamente 97,5% de HbA1, 2% de HbA2 y 0,5% de hemoglobina fetal (HbF), que está formada por 2 cadenas γ y 2 cadenas α .

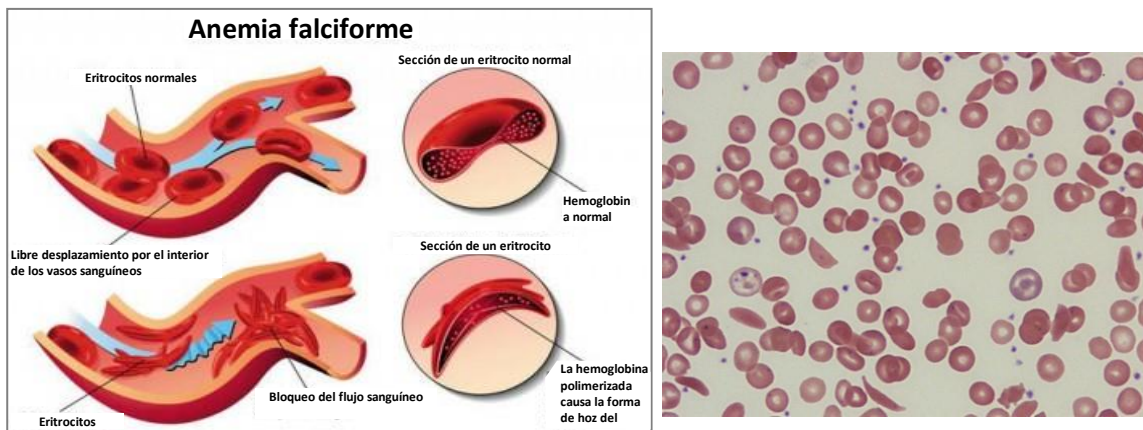
Los genes de la α -globina están en el cromosoma 16, y los de la β -globina están en el cromosoma 11. Ambos grupos de genes contienen no sólo los genes principales del adulto, α y β , sino también otras secuencias que se expresan y se utilizan en diferentes estados del desarrollo. Dentro del grupo de genes de β -globinas hay un grupo adicional, los genes de globinas fetales o genes γ . Poco antes del nacimiento hay un cambio en la expresión del gen fetal γ -globina a la expresión del gen del adulto β -globina.



7. El médico, una vez descartadas otras patologías por los análisis de sangre realizados, sospecha que Marino puede tener rasgo de anemia falciforme o anemia drepanocítica. Es decir, es heterocigótico para el alelo falciforme. Los individuos heterocigóticos sufren una

enfermedad más leve que los homocigóticos (donde la enfermedad es muy dolorosa y puede ser mortal), ya que sólo un 1% de los eritrocitos son anormales en condiciones de desoxigenación. Para comprobar dicho diagnóstico, se realiza una electroforesis para detectar la presencia de cadenas de hemoglobina alteradas, puesto que en la anemia falciforme se sintetiza una hemoglobina anómala llamada hemoglobina S (HbS).

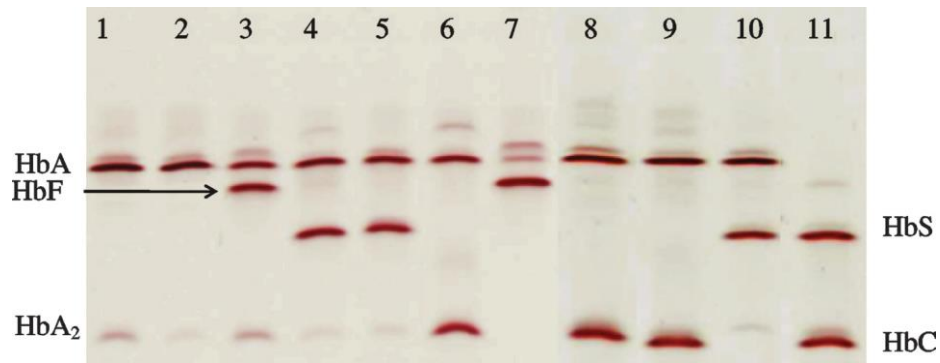
La HbS se debe a una alteración genética de carácter autosómico recesivo que implica la sustitución de un nucleótido (A a T) en el codón para el aminoácido 6 en la secuencia génica de las cadenas β . El cambio convierte el codón GAG del ácido glutámico (Glu) a un codón GTG de valina (Val). Esta sustitución sitúa un residuo apolar en el exterior de la HbS. El cambio apenas afecta a la afinidad por el oxígeno o a las propiedades alostéricas de la Hb. Sin embargo, esta alteración reduce marcadamente la solubilidad de la desoxiHb (no la de la oxiHb). La razón de ello es que la cadena lateral de la Val de la HbS interacciona con una zona hidrofóbica complementaria (Phe85 y Val88 de cadena beta vecina) de otra molécula de Hb, lo que lleva a la formación de fibras insolubles formadas por la asociación de moléculas. El sitio complementario está expuesto en la Hb desoxigenada (T) y no en la oxigenada (R), ya que en esta última los residuos Phe85/Val88 no quedan expuestos al exterior. Así, cuando hay una concentración elevada de la forma desoxigenada de la HbS (es decir, cuando hay una falta de oxígeno), se produce la deformación falciforme, caracterizada por la presencia de glóbulos rojos con forma de "C" o de hoz, que son los drepanocitos o eritrocitos falciformes:



Eritrocitos falciformes (imagen modificada de Carr JH y Rodak BF. Atlas de Hematología Clínica. 3ª edición. Ed. Médica Panamericana, 2010).

Un estudio mediante técnicas electroforéticas, que permiten separar proteínas con diferente movilidad al someterlas a un campo eléctrico, es una buena herramienta para detectar la enfermedad en individuos sospechosos de padecerla, ya que las variantes de la

hemoglobina presentan diferencia en la movilidad electroforética. Las técnicas de uso más frecuente en el diagnóstico de la enfermedad son: la electroforesis en acetato de celulosa en medio alcalino (la HbS tiene una carga positiva adicional respecto a la HbA, por lo que se desplaza más lentamente al aplicar un campo eléctrico), y el isoelectroenfoque, técnica que permite la separación de las Hbs en función de su punto isoeléctrico, como podemos observar en la siguiente figura:



Isoelectroenfoque de lisado de eritrocitos (imagen obtenida de Wajcman H y Moradkhani K. Indian J Med Res. 2011, 134: 538-546).

Otra herramienta eficaz para identificar individuos sospechosos de padecer anemia falciforme es realizar el análisis de polimorfismo por restricción de la longitud de fragmentos (RFLP). En esta técnica se estudia la posible alteración del patrón de fragmentos que se generan al someter el ADN genómico a la acción de enzimas de restricción. Este patrón puede variar como consecuencia de mutaciones puntuales. El ADN genómico a analizar se extraerá previamente de muestras de sangre o saliva.

8. Tras las pruebas realizadas a Marino, y teniendo en cuenta su país de origen, el médico diagnostica que sufre un rasgo drepanocítico. Las personas cuyos ancestros provienen de África, América Central o del Sur, el Caribe, países del Mediterráneo, la India y Arabia Saudita tienen alto riesgo de presentar rasgo drepanocítico. Las personas con este rasgo por lo general no presentan síntomas, pero pueden transmitir la enfermedad a sus hijos.

Es posible que una persona con rasgo drepanocítico sufra las complicaciones de la anemia drepanocítica, como secuestro esplénico, crisis dolorosas y, muy inusualmente, la muerte repentina. Esto puede ocurrir bajo determinadas condiciones, como hacer ejercicios físicos intensos, al estilo de los campamentos militares o en entrenamientos deportivos, como ha sido el caso de Marino. En estas circunstancias se produce un déficit de oxígeno. Otras circunstancias que pueden provocar una crisis en un individuo con rasgo drepanocítico son la

altitud (durante un vuelo en avión, al escalar montañas o en ciudades ubicadas a grandes alturas), el aumento de la presión (durante actividades de buceo) o la deshidratación.

Cuando una persona con rasgo drepanocítico tiene una crisis, en el caso de Marino por su afición al ciclismo, el tratamiento dependerá de la severidad de los síntomas, siendo el objetivo del tratamiento manejar y controlar estos síntomas y reducir la frecuencia de las crisis. Así, en primer lugar deberá evitar, en la medida de lo posible, la situación que ha provocado la crisis. Marino deberá abandonar la práctica del ciclismo intensivo. Para el dolor tomará analgésicos y aumentará el consumo de líquidos. En caso de persistir los síntomas, y dependiendo de la gravedad de los mismos, se hará uso de otros tratamientos específicos de la anemia falciforme, como la hidroxycarbamida (Hydrea®), un fármaco que puede ayudar a reducir la cantidad de episodios de dolor; transfusiones de sangre que se pueden administrar regularmente para prevenir accidentes cerebrovasculares y antibióticos, que ayudan a prevenir infecciones bacterianas, frecuentes en la enfermedad drepanocítica.

SÍNDROME METABÓLICO

Asignaturas implicadas: Fisiología Humana I, Fisiología Humana II, Físicoquímica, Fisiopatología, Fisiología en la Promoción de la Salud.

Autores: E. Grueso Molina, R.M. Giráldez Pérez

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Comprender la Fisiopatología derivada del Síndrome Metabólico.
- Comprender el papel fundamental de la proteína lipasa en la diabetes y su cinética de acción.
- Aprender el papel central en el metabolismo de la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipoproteína de baja densidad (LDL).

PLANTEAMIENTO

Un varón de 60 años acude a una revisión médica y tras realizar distintas pruebas obtenemos los siguientes resultados, obesidad, glucosa alterada, colesterol alto, triglicéridos y presión elevada, entre otras alteraciones. Estudiando las magnitudes de los parámetros alterados, se diagnostica al paciente de Síndrome Metabólico (SM).

El síndrome metabólico agrupa una serie de rasgos que se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, de ahí la importancia en la detección y el tratamiento. Se desconoce su etiología, aunque la adiposidad abdominal y la resistencia a la insulina parecen estar en el núcleo de la fisiopatología. En la fisiopatología del SM se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos. La relación entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica (RI) [1], favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso. El SM provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática. El metabolismo lipídico presenta también las consecuencias de la RI, que desembocan en las alteraciones características del SM: hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL. El síndrome cursa con hipertensión que está relacionada con diferentes mecanismos como consecuencia de alteraciones en la vía de la insulina y en la regulación del sistema nervioso vegetativo. Además de las repercusiones en el desarrollo de la aterosclerosis, últimamente se han relacionado el SM y la RI con otras enfermedades, como el hígado graso no alcohólico y en el caso de mujeres el síndrome del ovario poliquístico. [2].

Algunas proteínas como la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipoproteína de baja densidad (LDL) se ven modificadas en pacientes con diabetes. En particular, la proteína LDL se ve modificada en pacientes con diabetes presentando alteraciones aterogénicas. Estas modificaciones consisten por un lado en glicación y reacciones de oxidación, en respuesta al alto contenido en glucosa, y por otro lado se fomenta la transferencia de colesterol que hace la partícula más pequeña y densa [3]. Así, existen una serie de características físico-químicas específicas en la proteína LDL en pacientes con Diabetes en relación con aquellas que presentan los pacientes sanos: (1) pequeño tamaño y alta densidad, (2) alta oxidabilidad, y (3) mayor capacidad de glicación [3].

Se ha establecido que la forma oxidada de la LDL está implicada en el desarrollo de la aterosclerosis. Estudios cinéticos de la velocidad de oxidación de la LDL en pacientes con diabetes muestran marcadas diferencias, en cuanto a los perfiles cinéticos se refiere, respecto de los pacientes sanos. Una de las formas más habituales de seguir, cinéticamente, la oxidación de la proteína LDL es medir por espectroscopía UV-vis, a 234 nm, la banda de absorción de los dienos conjugados que se forman. En la curva cinética experimental de oxidación de la LDL de pacientes sanos y con diabetes pueden distinguirse 3 fases: (1) la fase "lag", en la cual la partícula es protegida de la oxidación y la absorbancia a 234 nm no cambia; (2) la fase de propagación, en la cual la absorbancia a 234 nm aumenta bruscamente; y (3) la fase de descomposición, donde se rompen los dobles enlaces y se forman los aldehídos (véase Figura 1).

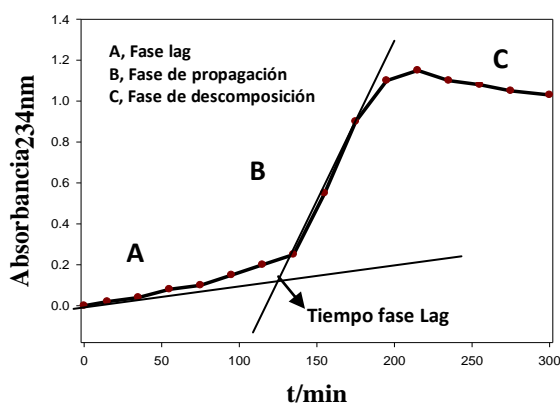


Figura 1. Perfil cinético de la oxidación de la LDL con formación de dienos conjugados. (A) Fase lag, (B) Fase de propagación, (C) Fase de descomposición.

A partir de la forma y prolongación en el tiempo de cada zona de la curva pueden distinguirse los pacientes diabéticos de los sanos. Así, los pacientes con diabetes presentan: (1)

una fase lag mucho más prolongada en el tiempo y (2) una fase de propagación mucho más abrupta [4].

La inhibición en la oxidación de la LDL puede retardar el desarrollo de enfermedades relacionadas con la diabetes como la aterosclerosis. En relación con ello, se ha encontrado que pequeñas concentraciones de algunos metales como el La (III), Ga (III) o Y (III), inhiben la oxidación de la LDL [5].

PREGUNTAS

1. Se ha determinado experimentalmente que la proteína nativa LDL unida al Cu (II) presentaba una “fase lag” de duración diferente en presencia de determinados iones: 63 min en ausencia de iones adicionales, 268 min en presencia de La (III), 171 min en presencia de Gd (III) y 129 min en presencia de Y (III). ¿Cuál de los tres iones inhibe de forma más efectiva la LDL-Cu (II)?

2. La cinética de activación de la proteína LPL unida a un sustrato fluorescente S, sigue una cinética de primer orden del tipo $LPL/S \rightarrow (LPL/S)^*$ que puede seguirse fácilmente midiendo como varía la fluorescencia del complejo $(LPL/S)^*$ con el tiempo. Suponga que la señal fluorescente es directamente proporcional a la concentración de producto formado $(LPL/S)^*$ y calcule, a partir de los datos de la Tabla adjunta, los siguientes parámetros cinéticos: (a) La constante de velocidad de formación de la $(LPL/S)^*$ en ausencia y presencia del catalizador ANGPTL₄; (b) El tiempo de vida media en cada caso.

t/s	$I_{(LPL/S)^*}$	$I_{(LPL/S)^*+ ANGPTL4}$
0	0	0
100	300	300
200	400	400
500	1000	800
1000	3500	1350
2000	3800	2200
3000	4800	2400
5000	6000	2550
6000	6600	2700
∞	12000	2710

NOTA: $I_{(LPL/S)^*}$ y $I_{(LPL/S)^*+ ANGPTL4}$ es la intensidad de fluorescencia de la proteína activa en ausencia y en presencia del catalizador ANGPTL₄, respectivamente.

3. ¿Cuál es el papel central en el metabolismo de la lipoproteína lipasa LPL?
4. Explique por qué el control de la actividad de la enzima LPL en el organismo es importante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez de Morentin BE, Rodríguez MC, Martínez JA. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y metabolismo tisular. *Endocrinol Nutr.* 2003; 50:324-33.
2. Laclaustra Gimeno M, Bergua Martínez C, Pascual Calleja I, Casanovas Lenguas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. 2005; *Rev Esp Cardiol Supl.*; 5:3D-10D.
3. Scheffer PG, Teerlink T, Heine RJ. Clinical significance of the physicochemical properties of LDL in type 2 diabetes. *Diabetología.* 2005. 48:808-816.
4. Seghrouchni, I, Draï J, Bannier E, Garcia I, Revol A. Low-density lipoprotein (LDL) behavior after in vitro oxidation in three groups of diabetics, *Il Farmaco.* 2001. 56:471-474.
5. Hongmei L, Yi C, Jingfen L, Rongchang L, Kui W. The Mechanism of Kinetic Inhibition of Cu (II) Induced Oxidation of Low Density Lipoproteins by Lanthanide Ions. *J. Inorg. Biochem.* 2006. 100:1280-1289.
6. Taskinen MR. *Diabetes Metab. Rev.* Lipoprotein lipase in diabetes. 1987. 3(2):551-70.
7. Rip J, Nierman M C, Ross C. J, Jukema J. W, Hayden M R, Kastelein J J, Stroes E S, Kuivenhoven J A. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. 26:1236-1245.

SOLUCIÓN

1. El ión La (III), ya que es el que induce una fase "lag" más prolongada en el tiempo.
2. (a) La fluorescencia del complejo formado, $(LPL/S)^*$, en función del tiempo varía de acuerdo con una cinética de primer orden en la forma: $I(LPL/S)^*_t = I(LPL/S)^*_{t=\infty} * (1 - \exp(-kt))$. Representando gráficamente $\ln(-(I(LPL/S)^*_t / I(LPL/S)^*_{t=\infty}) - 1)$ frente al tiempo t, se obtiene un valor de la constante de velocidad $k = 1.31 \times 10^{-4} \text{ (s}^{-1}\text{)}$ y $k = 6.11 \times 10^{-4} \text{ (s}^{-1}\text{)}$, en ausencia y presencia de catalizador, respectivamente. (b) El tiempo de vida media es de 5291 s y 1134 s para la reacción, en ausencia y presencia de catalizador, respectivamente.
3. La lipoproteína lipasa LPL tiene un papel central en el metabolismo de partículas ricas en triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad, y es uno de los determinantes del nivel de triglicéridos en suero. En el tejido adiposo y en el músculo esquelético del hombre la actividad enzimática es dependiente de la insulina, y por lo tanto en pacientes con diabetes esta actividad varía según de esta en el organismo. En los pacientes con deficiencia de insulina

(diabetes tipo 1 sin tratar), la actividad enzimática tanto en el tejido muscular como en tejido adiposo es baja. En los pacientes crónicos tratados con insulina, se incrementa la actividad de la enzima LPL en el plasma. En pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados, la actividad media de la enzima en el tejido adiposo es normal o subnormal. En todos estos casos, la terapia con agentes orales o insulina, conduce a un aumento en la actividad de la LPL en el tejido adiposo y en plasma [6].

4. El control de la actividad de la enzima LPL en el organismo es esencial ya que, desde el punto de vista metabólico, individuos con niveles deficientes de LPL pueden sufrir enfermedades como la hipertriglicemia o la aterosclerosis, mientras que una actividad ligeramente superior en la LPL puede disminuir el riesgo de enfermedades cardíacas [7]. En este sentido la acción que pueden tener determinados inhibidores o catalizadores de la actividad enzimática de la LDL es clave para el control de estas enfermedades.

TOXIINFECCIÓN ALIMENTARIA. EL DÍA DESPUÉS DE LA BODA

Asignaturas implicadas: Nutrición y Bromatología; Sanidad Ambiental.

Autores: M.L. González-Miret Martín, I.M. Vicario Romero, M.L. Escudero Gilete, J.J. Marín López

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Profundizar en las causas de las toxiinfecciones alimentarias.
- Conocer las vías de contaminación de los alimentos
- Saber cómo prevenir las intoxicaciones y toxiinfecciones alimentarias.
- Tomar conciencia de la importancia de la higiene alimentaria y conocer algunos principios básicos.
- Conocer las bases de la conservación de alimentos y las diferentes técnicas empleadas.
- Conocer los principios, funcionamiento y obligaciones de los sistemas APPCC.

PLANTEAMIENTO

La familia López-Salmerón asistió a una boda el sábado 15 de Julio de 2014. La ceremonia se celebró a las 6 de la tarde y el banquete a partir de las 21:00 h en el salón Brisas del Sur de la ciudad. En la celebración del evento tomaron primero unos aperitivos variados (canapés de salmón, de puerros y anchoas, jamón serrano, queso de oveja y fritura de pescado variada) y luego la cena (cóctel de langostinos, solomillo de cerdo ibérico con reducción de PX, sorbete de limón, tarta nupcial de trufa y nata con helado de mandarina y café).

Durante la madrugada del día siguiente algunos miembros de la familia comenzaron a sufrir cuadros de gastroenteritis caracterizados por náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea y fiebre elevada. A lo largo de la mañana de día 16 el resto de la familia mostró los mismos síntomas.

Tras la anamnesis y exploración, el médico que los atendió se interesó por el menú servido en la cena, decidiendo realizar un análisis de heces e informar al coordinador de epidemiología del Distrito.

Una vez activado el protocolo de investigación de brotes epidémicos se recabó información sobre el evento celebrado y la empresa de catering, realizándose una encuesta epidemiológica a 124 de los 150 asistentes al mismo. Se obtuvo la siguiente información:

- Muchos asistentes a la boda presentaron el mismo cuadro clínico. Ninguno de los que no presentaron síntomas tomó el primer plato de la cena (cóctel de langostinos).
- Aunque algunos afectados necesitaron ingreso hospitalario, su evolución fue favorable.
- La empresa de catering sirvió la misma noche una cena en otro establecimiento, con los mismos aperitivos y postre pero distintos platos principales. Ningún comensal presentó la sintomatología descrita.
- Uno de los cocineros que preparó el menú para la boda tuvo que abandonar el trabajo antes de finalizarlo ya que se encontraba enfermo con diarrea.

En la Tabla 1 se muestra la dinámica de aparición de la enfermedad.

Día y hora	Casos nuevos
Domingo 16, 0.00-4.00 h	4
Domingo 16, 4.00-8.00 h	9
Domingo 16, 8.00-12.00 h	43
Domingo 16, 12.00-16.00 h	32
Domingo 16, 16.00-20.00 h	14
Domingo 16, 20.00-0.00 h	3
Lunes 17, 0.00-4.00 h	1

PREGUNTAS

1. Proponga justificadamente una posible causa (agente) de la patología.
2. ¿Cómo pudo ocurrir el brote? (vías de contaminación del alimento).
3. ¿Cómo podría haberse evitado? Medidas preventivas que propondría y correcta aplicación del sistema de autocontrol (APPCC).
4. Elabore en un gráfico la curva epidémica.
5. Realice la definición de “caso”.
6. ¿Qué personas deberían incluirse en el estudio? ¿Qué pasos seguiría?
7. ¿Qué hipótesis baraja para explicar la situación objeto de estudio?

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsythe SJ, Hayes PR. Higiene de los alimentos, Microbiología y HACCP. 2ª edición. Ed. Acribia S.A., 2002.

2. Mortimore S, Wallace C. HACCP: Enfoque práctico. 2ª edición. Ed. Acribia S.A., 2001.
3. Cabañas A, Mendoza C. Intoxicación por alimentos. JANO 2003; 49: 10-16.
4. Servicio Andaluz de Empleo. Junta de Andalucía. Manipulación de alimentos (Manual común). Disponible en:
http://www.juntadeandalucia.es/empleo/recursos2/material_didactico/especialidades/materia_didactico_manipulacion_alimentos/PDF/Manual_Comun.pdf
5. Barroso P, Lucerna M, Parrón T, Gullón A. Toxiinfección alimentaria por *Salmonella typhimurium* serotipo 4,5,12:l:1,2 en un establecimiento público. Med fam Andal 2008, 9: 18-25.

SOLUCIÓN

1. Probablemente el agente responsable de la situación sea *Salmonella sp.*, un microorganismo de origen fecal causante de una toxiinfección denominada salmonelosis, cuyas características (sintomatología, periodo de aparición y permanencia) coincide con los indicados en este supuesto. *Salmonella* vive en el intestino humano o animal y se transmite a las personas por el contacto con heces, aguas fecales o alimentos contaminados. Los casos más comunes de salmonelosis se dan por comer alimentos de origen animal contaminado (especialmente carne de ave o huevos), de origen vegetal (contaminados por aguas fecales) o alimentos preparados a partir de ellos (mayonesa, queso, helado, crema) sin tratamiento por calor. La salmonelosis se produce más frecuentemente durante el verano y los síntomas (vómitos, diarrea, fiebre y dolor abdominal) aparecen entre las 6 y las 72 horas posteriores a la infección, pudiendo durar entre 5 y 7 días. En los casos más graves pueden permanecer algunos síntomas durante más tiempo, produciéndose la recuperación en la mayoría de los casos sin tratamiento, más allá de la rehidratación.

2. *Salmonella* penetra en el cuerpo humano a través de la boca. Las principales causas que originan un brote de salmonelosis es la ingestión de alimentos contaminados, animales infectados con *Salmonella* y en casos infrecuentes puede aparecer también por contagio de otra persona. Generalmente se origina por falta de higiene o por una preparación inadecuada del alimento. Los alimentos más peligrosos son los ricos en proteínas (carne, leche y huevos), ya que son los que más fácilmente pueden contaminarse por el patógeno cuando existen deficiencias en la higiene. También los alimentos inocuos podrían causar una infección si entrasen en contacto con personas infectadas, superficies sucias o alimentos contaminados por *Salmonella*. En el caso que nos ocupa la contaminación pudo ocurrir durante la preparación del alimento, a través del trabajador que se marchó enfermo con síntomas

gastrointestinales, debido a una falta de higiene después de ir al baño, una incorrecta manipulación y una deficiente conservación del alimento que facilitó la multiplicación del patógeno.

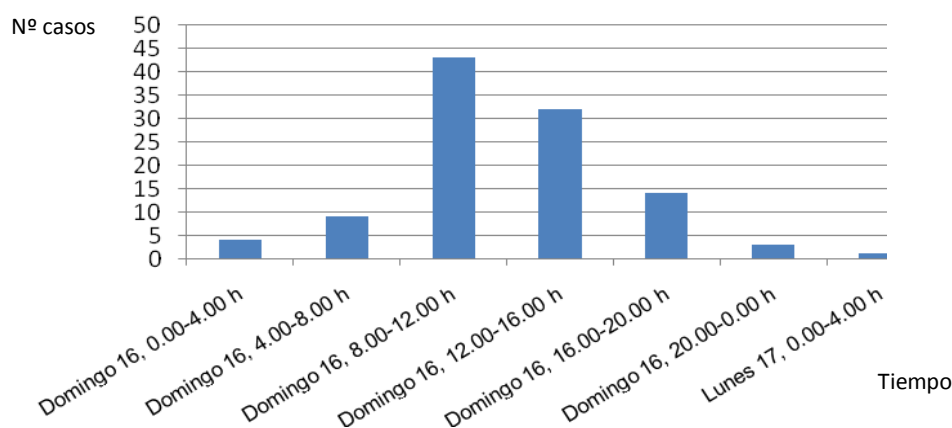
3. Para preparar alimentos de forma segura deben seguirse protocolos y pautas de buenas prácticas de manipulación y fabricación:

- Lavarse bien las manos antes de manipular alimentos y comer, después de ir al baño y tocar alimentos crudos.
- Lavar bien frutas y verduras.
- Limpiar en profundidad y desinfectar superficies y utensilios para el manejo de alimentos
- Los utensilios (tablas y los cuchillos) empleados para cortar carne cruda deben limpiarse con agua y jabón y enjuagarse con una solución de cloro antes de ser usados para otros alimentos, especialmente los que se consumirán crudos (vegetales y hortalizas).
- Evitar comidas que contengan alimentos crudos de origen animal.
- Cocinar completamente las aves, carnes y huevos para eliminar la posible presencia de *Salmonella*.
- Conservar los alimentos preparados a temperatura adecuada: los fríos a menos de 4 °C y los calientes por encima de 65 °C.
- La persona enferma con diarrea NO debe preparar alimentos para otros.

El brote podría haberse evitado mediante la estricta vigilancia y cumplimiento de los protocolos de seguridad alimentaria y el sistema de autocontrol APPCC: el trabajador debió comunicar su estado al responsable de su área con suficiente antelación para ser retirado de sus tareas inmediatamente. Además, los alimentos que había manipulado debieron retirarse o reprocesarse, si hubiera sido posible, para asegurar su inocuidad.

4. La siguiente figura muestra la curva epidémica del brote:

Curva epidémica del brote



5. Caso: persona que asistió el sábado 15 de Julio de 2014 a una boda cuyo banquete se celebró en el restaurante Brisas del Sur a partir de las 21:00 h y, al cabo de unas pocas horas, comenzó a sufrir cuadros de gastroenteritis caracterizados por náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea y fiebre elevada.

6. En el estudio deberían incluirse a todas aquellas personas que asistieron al banquete en el salón Brisas del Sur, el personal que sirvió la comida y el que la preparó. Si hubiese habido otros empleados en el restaurante ese día o durante la preparación del menú también deberíamos incluirlos. En cuanto a los pasos a seguir podrían contemplarse los siguientes:

- Conocer cuáles fueron las tareas del personal de cocina del catering, del salón de celebraciones y el de sala, el proceso de elaboración del menú, las normas de higiene utilizadas, si hubo personal ajeno a la cocina durante la preparación, cómo se sirvieron las comidas,...
- Realizar una encuesta epidemiológica completa con objeto de determinar las características clínicas de la enfermedad, el periodo de incubación y los alimentos consumidos por cada comensal.
- Si fuese posible, realizar una analítica de los casos así como de los alimentos que se sirvieron. Respecto a esta última propuesta, no obstante, habría que considerar los resultados con cautela ya que las condiciones de conservación y el tiempo transcurrido desde el servicio podrían haber alterado su estado inicial.
- Habría que realizar un estudio de la salud de los manipuladores en el momento de la preparación de los alimentos y, al menos, un coprocultivo del cocinero enfermo que tuvo que abandonar el trabajo. Si pudiera detectarse el patógeno responsable de la

diarrea que padecía sería interesante comprobar si se trata del mismo serotipo que el detectado en los comensales que enfermaron o en los alimentos servidos durante la cena.

7. Los datos sugieren una asociación entre el consumo de uno de los platos del menú y el evento descrito. Según los datos recogidos en la encuesta epidemiológica y las características de la salmonelosis podría pensarse que el alimento responsable fue el coctel de mariscos servido como primer plato. Es muy posible que el manipulador enfermo de diarrea contaminase el coctel después de haber ido al baño y no se lavara las manos o lo hiciese incorrectamente. Después de contaminado el alimento debería haber transcurrido un tiempo suficiente que permitiese la proliferación del patógeno, probablemente durante la preparación o bien, una vez elaborado, al conservarse a una temperatura incorrecta.

TRATAMIENTO EN NIÑOS CON TALLA BAJA DE SIGNIFICADO PATOLÓGICO

Asignaturas implicadas: Fisiología Humana II, Fisiopatología, Biotecnología Farmacéutica, Tecnología Farmacéutica II

Autores: J. D. Bautista Palomas, M. Casas Delgado, M. Durán Lobato, M. J. Peral Rubio y R. Ruiz de la Haba

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Identificar el posible déficit hormonal que es causante de un determinado trastorno.
- Conocer el lugar de síntesis en el organismo y los principales efectos biológicos de la hormona que causa dicho trastorno.
- Identificar la naturaleza y estructura química de una hormona de origen proteico.
- Conocer la obtención de un fármaco recombinante mediante clonación, producción y purificación de proteínas recombinantes.
- Conocer la formulación y administración de proteínas recombinantes para tratamientos de terapia sustitutiva.

PLANTEAMIENTO

Un niño de 6 años de edad presenta una talla muy baja por debajo de la condicionada genéticamente y de las de la población general de referencia. Se observa que se conservan las proporciones corporales y las relaciones de los segmentos superiores e inferiores del organismo. Según las pruebas clínicas, radiológicas y analíticas el diagnóstico del endocrinólogo pediatra es que se trata de un trastorno debido al déficit o carencia de una hormona y le indica que el único tratamiento efectivo para esta deficiencia es un fármaco obtenido mediante tecnología de ADN recombinante.

PREGUNTAS

1. ¿Con qué déficit hormonal está relacionado este trastorno?
2. ¿Dónde se sintetiza normalmente esta hormona en el organismo y cuáles son sus principales efectos biológicos?
3. ¿Cuál es el tratamiento más probable que se le habrá prescrito a este paciente?

4. ¿Cuál es su naturaleza y estructura química?
5. ¿Qué indicaciones tiene este fármaco?
6. ¿Existe algún mal uso de este fármaco? ¿Cuáles son los riesgos?
7. ¿Cómo se obtenía el fármaco antes de la aparición de las técnicas de ingeniería genética? ¿Qué inconvenientes presentaba este sistema de producción?
8. ¿Qué organismo heterólogo podría utilizarse en la producción industrial de dicho fármaco?
9. ¿Cuál es la estrategia de clonación utilizada? ¿Cómo podríamos facilitar mediante ingeniería genética la purificación del producto?
10. Teniendo en cuenta la naturaleza química de este fármaco, ¿podría administrarse por vía oral? Razone la respuesta.
11. ¿Cuál es la vía de administración de elección actual? Razone la respuesta.
12. ¿En qué forma farmacéutica se comercializa el fármaco? ¿Qué tipo de excipientes se emplean en dicha formulación y por qué?
13. En el ámbito de la tecnología farmacéutica, ¿qué tipo de administración se está investigando como alternativa a la vía de administración actual?

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) En: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_26-2011.htm
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) En: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
3. Albarrán J. Endocrinología, 2ª edición. Ed. Médica Panamericana, 2010.
4. Cheng YH, Dyer AM, Jabbal-Gill I, Hinchcliffe M, Nankervis R, Smith A, Watts P. Intranasal delivery of recombinant human growth hormone (somatropin) in sheep using chitosan-based powder formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005, 26(1):9-15.
5. Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B. *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*, 4th edition. Springer, 2013.
6. Nelson HS, Busse WW, Sanger M, Cutler G, Ellwanger C, Chipman JJ. Short-term safety of somatropin inhalation powder in adults with mild to moderate asthma. In *Allergy and Asthma Proceedings*, vol. 30, No. 3, pp. 325-332. OceanSide Publications, Inc., 2009.

7. Porth CM. Fisiopatología. Salud-enfermedad: Un enfoque conceptual, 7ª edición. Ed. Médica Panamericana, 2006.

8. Silverthorn UD. Fisiología Humana. Un enfoque integrado, 4ª edición. Ed. Médica Panamericana, 2008.

SOLUCIÓN

1. Se trata de un trastorno de crecimiento por déficit de somatotropina u hormona del crecimiento (*Growth Hormone* o GH).

2. La GH se sintetiza, se almacena y es secretada por las células somatotropas de la hipófisis anterior o adenohipófisis. El principal efecto biológico de la GH es estimular el crecimiento y el desarrollo somático postnatal, además mantiene y modula el metabolismo. La GH aumenta el crecimiento lineal, el grosor óseo, y el crecimiento de tejidos blandos. Sobre el metabolismo estimula la síntesis de proteínas, sobre los lípidos favorece la movilización y catabolismo de los lípidos almacenados en el tejido adiposo y sobre los glúcidos tiene un efecto hipergluceante ya que disminuye la captación de la glucosa por las células y aumenta la glucogenolisis y la gluconeogénesis.

3. Ya que se conservan las proporciones corporales se trata de un hipocrecimiento armónico, no hay displasias y/o lesiones del cartílago de crecimiento. El tratamiento para este tipo de trastorno del crecimiento por déficit de la GH consiste en una terapia sustitutiva con GH recombinante. Con este tratamiento la mayoría de los niños alcanza una estatura normal al llegar a la edad adulta. La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo, debe iniciarse tan pronto como sea posible y mantenerse durante la adolescencia para asegurar las máximas oportunidades de alcanzar su potencial talla.

4. Se trata de una proteína de 191 aminoácidos, cuya secuencia es FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLH QLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTSPNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVS LVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGGSPRTGQIFKQYTSKFDTNSHND DALLKNYGLLYCFRKDMDK VETFLRIVQCRSVEGSCGF y una estructura secundaria con un total de 4 α -hélices. Se sintetiza como pre-hormona (217 aminoácidos) y una vez que se elimina el péptido señal (26 aminoácidos), se obtiene la hormona del crecimiento madura.

5. Las indicaciones de este fármaco aprobadas en España son:

- Retrasos de crecimiento en niños debidos a: deficiencia de hormona de crecimiento, disgenesia gonadal (síndrome de Turner), síndrome de Prader-Willi, enfermedad renal crónica y en los trastornos del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad

gestacional y que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento a los cuatro años o posteriormente.

- Tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia marcada de la hormona de crecimiento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, resalta que el único empleo de la hormona de crecimiento que ofrece un balance beneficio-riesgo favorable es aquel que se ajusta a las condiciones de uso autorizadas. Cualquier aplicación fuera de dichas condiciones no tiene garantía alguna de eficacia y seguridad y su relación beneficio-riesgo se considera negativa, de ahí que por razones estrictamente de salud se desaconseje su uso. Por otra parte no existen estudios científicos de calidad que demuestren su eficacia clínica en las enfermedades neurológicas o musculares de ningún tipo.

6. En el adulto sano surgió el tratamiento de la GH recombinante para frenar los signos de envejecimiento. La administración de hormona del crecimiento, sin una deficiencia previa, puede producir síntomas y signos derivados de un exceso de hormona del crecimiento similares a los de la acromegalia. Entre los efectos secundarios se podrían citar: retención de líquidos, dolores articulares y musculares, disminución de la tolerancia a la glucosa, trastornos en la glándula tiroides, dolores de cabeza, náuseas, vómitos y problemas visuales, y a más largo plazo incluso puede ocasionar enfermedades cardíacas y desarrollo de tumores.

7. Antes del desarrollo de los procesos biotecnológicos basados en la Ingeniería Genética, la hormona del crecimiento se extraía de las glándulas pituitarias (hipófisis) de los cadáveres o de pacientes a los que se les había practicado una hipofisectomía. El inconveniente de este sistema de obtención era que al aislar la hormona también pasaban al fármaco priones responsables de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongiiforme), pudiéndose transmitir esta enfermedad a los pacientes que recibían la hormona del crecimiento.

8. En la siguiente Tabla se muestran los principales sistemas utilizados para expresar proteínas heterólogas, así como sus ventajas e inconvenientes.

Características	<i>E. coli</i>	Levadura	Células insectos	Células mamíferos
Crecimiento celular	Rápido (30 min)	Rápido (90 min)	Lento (18-24 h)	Lento (> 24 h)
Complejidad del medio de cultivo	Mínima	Mínima	Compleja	Compleja
Coste del medio de cultivo	Bajo	Bajo	Alto	Alto
Nivel de expresión	Alto	Bajo-Alto	Bajo-Alto	Bajo-Moderado
Expresión extracelular	Secreción al periplasma	Secreción al medio	Secreción al medio	Secreción al medio
Modificación post-traducciona:				
Glucosilación tipo-N	No	Alto, Manosa	Simple, Ác salicílico No	Complejo
Glucosilación tipo-O	No	Si	Si	Si
Fosforilación	No	Si	Si	Si
Acetilación	No	Si	Si	Si
Acilación	No	Si	Si	Si
γ-carboxilación	No	No	No	Si
Plegamiento de la proteína	Puede ser necesario	Puede ser necesario	Plegamiento propio	Plegamiento propio

9. Para clonar la secuencia de nucleótidos de la hormona del crecimiento se extrae el ARN total de la glándula pituitaria y se retrotranscribe obteniéndose el correspondiente ADNc. Utilizando los cebadores adecuados se amplifica por PCR la secuencia nucleotídica de interés. En el caso de utilizar como sistema de expresión *E. coli*, la secuencia amplificada debe ser la de la proteína madura (sin el péptido señal). En cambio, si el sistema de expresión son células de mamífero se debe amplificar la secuencia correspondiente a la pre-hormona. A continuación se inserta el producto amplificado en un vector de expresión mediante enzimas de restricción y ligasas, obteniéndose así el plásmido recombinante. Finalmente, este plásmido se introduce en el sistema de expresión deseado. Si se trata de *E. coli* obtendremos una hormona del crecimiento con una metionina extra en el extremo N-terminal, debido al codón ATG que es necesario introducir delante de la secuencia clonada para que se inicie la traducción. Será necesario por tanto la hidrólisis posterior de esa metionina para obtener la hormona del crecimiento humana. Por el contrario, si utilizamos como sistema de expresión células de mamífero se obtendrá la hormona del crecimiento idéntica a la humana, dado que el péptido señal se pierde al salir la proteína de la célula productora.

A veces lo más complicado de este procedimiento es la purificación de la proteína expresada, por lo que diseñar estrategias de clonación que desde un principio contemplen la incorporación de una etiqueta (tag) que facilite su purificación sea un abordaje más efectivo.

En la siguiente Tabla se muestran las principales etiquetas (tags) utilizadas en la clonación heteróloga de proteínas.

Etiqueta de afinidad	Residuos	Secuencia	Matriz
Poly-His	6 normalmente	HHHHHH	Ni
Poly-Arg	5 normalmente	RRRRR	Intercambio de cationes
Glutacion S-transferasa	211	Proteína	Glutacion
Proteína de unión a maltosa	396	Proteína	Amilosa reticulada
Proteína de unión a estreptavidina	38	Péptido	Estreptavidina
Proteína de unión a calmodulina	26	Péptido	Calmodulina
Proteína de unión a quitina	51	Dominio proteico	Quitina
c-myc	11	EQKLISEEDL	Anticuerpo
HA (Hemaglutinina)	9	YPYDVPDYA	Anticuerpo
Flag/x3 Flag	8/24	DYKDDDK/DYKDDDK x3	Anticuerpo
T7	11	MASMTGGQQMG	Anticuerpo

10. No podría administrarse por vía oral porque se trata de una hormona de naturaleza proteica que se degradaría ante las condiciones de pH ácido gástrico y las enzimas intestinales. Además, se trata de un fármaco de clase III según la BCS (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica), que determina una permeabilidad pobre por vía oral.

11. Como la mayoría de las proteínas recombinantes, la vía de elección de esta hormona es la administración subcutánea, ya que por vía intravenosa presenta una rápida semivida de eliminación y por el resto de vías no se ha conseguido actualmente una adecuada biodisponibilidad.

12. Consultando en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, en el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA), encontramos que se comercializa como polvo liofilizado y disolvente para su reconstitución en forma de solución.

En esta formulación se emplean los siguientes excipientes:

- Crioprotectores para proteger al fármaco durante la liofilización: glicina, manitol...
- Tampón o buffer para controlar el pH de la formulación: fosfato de hidrógeno disódico heptahidrato, fosfato dihidrógeno sódico dihidrato...
- Tensioactivos para favorecer la disolución del fármaco: poloxámero 188...

- Conservantes: fenol, alcohol bencílico...
- Disolvente como vehículo: Agua para preparaciones inyectables (estéril)

13. Como alternativa a la vía parenteral se están investigando formulaciones para inhalación nasal, usando el polímero quitosano, ya que además de ser biodegradable y biocompatible posee carga positiva en su estructura, la cual favorece la interacción con los componentes del mucus de la mucosa nasal que poseen carga negativa.

¿UN CATARRO OTOÑAL INTERMINABLE?

Asignaturas implicadas: Botánica Farmacéutica; Química Farmacéutica I

Autores: J. Morales González, A. Sousa Martín, F. Iglesias Guerra y M. Vega Holm

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la etiología de las alergias respiratorias.
- Conocer los agentes biológicos desencadenantes de este tipo de alergias.
- Conocer las diferentes medidas a adoptar en el tratamiento de los enfermos.
- Conocer los compuestos empleados en el tratamiento sintomático de las alergias.
- Conocer las estructuras y mecanismo de acción.

PLANTEAMIENTO

Hoy es el día de San Francisco de Asís y el cumpleaños de Vicente. Hace justo un mes que comenzó con un catarro que no le desaparece, es más, algunos días los síntomas se agravan. Ha acudido a su farmacéutico habitual para comentarle su caso: tiene rinitis, lagrimeo, tos seca y un ruido silbante muy molesto y a veces llega a tener una sensación de ahogo, como si le faltase el aire.

CALENDARIO POLÍNICO DE ESPAÑA												
TIPOS DE POLEN	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Alinus (Aliso)	●	●	●									
Betula (Abedull)				●	●							
Castanea (Castaño)					●	●						
Amarantaceae (Queno-Amarantáceas)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Cupressaceae (Cupresáceas)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Gramineas	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Olea (Olivo)					●	●	●					
Pinus (Pino)		●	●	●	●	●						
Plantago (LLanten)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Platanus (Platano)		●	●	●								
Populus (Alamo, Chopo)		●	●	●								
Quercus (Encina, Roble)				●	●	●						
Rumex (Acedera)		●	●	●								
Urticacea-Parietaria	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Figura 1. Calendario polínico de España
(<http://www.laalergia.com/tipos-alergia/respiratorias/>)

Según el farmacéutico es muy posible que se trate de una alergia respiratoria, aunque en la época en la que nos encontramos los niveles de polen en la atmósfera no son muy altos. Le aconseja que vaya al alergólogo.

De regreso a casa decide buscar en el Smartphone, que le acaban de regalar, algún tipo de información sobre qué tipo de pólenes puede haber ahora en el aire (Figura 1).

Efectivamente, como le había dicho el farmacéutico, en esta época no hay muchos tipos de polen en el aire, y los que hay presentan unas concentraciones muy bajas. ¿Qué puede ser entonces? Sigue buscando y encuentra algunos datos curiosos (Figuras 2 y 3).

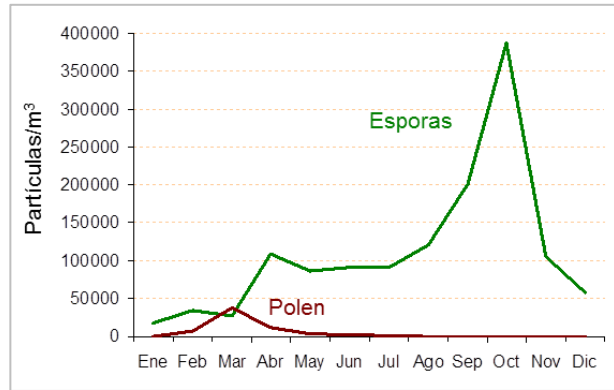


Figura 2. Concentración anual de polen y esporas fúngicas en la atmósfera de Sevilla.

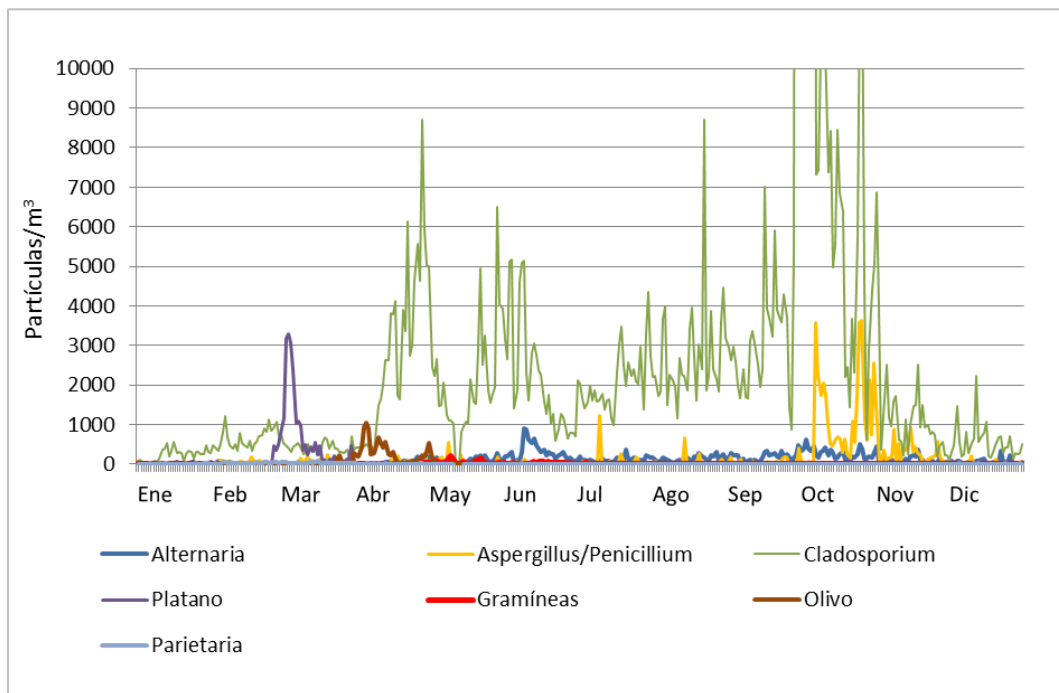


Figura 3. Concentración anual de algunos tipos de esporas y polen productores de alergias respiratorias.

Vicente tiene cita con el especialista dentro de tres semanas, pero acude a su médico de cabecera para que le prescriba algún tratamiento que le amortigüe o neutralice los síntomas. Se le prescribe un tratamiento sintomático que no se diferencia del tratamiento farmacológico empleado para tratar otros cuadros alérgicos. En la mayoría de los casos consiste en una terapia combinada constituida por tres tipos diferentes de fármacos. En el caso de Vicente le han sido prescritos tres medicamentos cuyos componentes activos son clorfeniramina **1** (oral), budesonida **2** (aplicación tópica intranasal/inhalatoria en caso de sensación de asfixia), y oximetazolina **3** (aplicación tópica nasal) Figura 4.

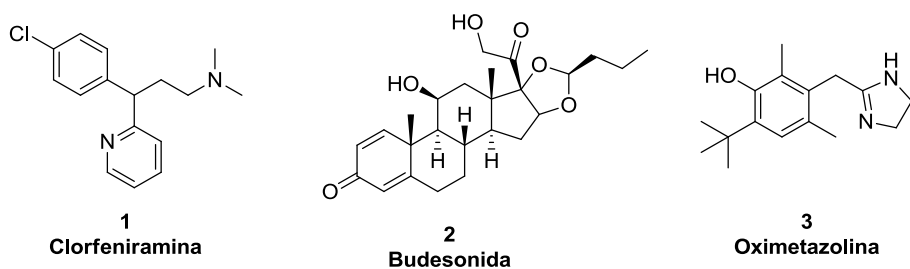


Figura 4. Componentes activos de los medicamentos prescritos.

Aunque el médico le advirtió de la posible aparición de efectos secundarios moderados asociados a la administración de clorfeniramina, Vicente acude de nuevo al médico por no tolerarlos demasiado bien. Éste le sustituye clorfeniramina por cetirizina (**4**, Figura 5), manteniendo los otros dos fármacos.

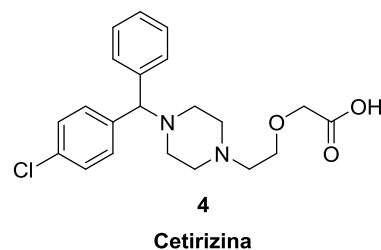


Figura 5. Componente activo del nuevo medicamento.

Lleva ya cuatro meses trabajando en el puerto de Sevilla y durante este tiempo ha notado que cada vez que se encarga de la descarga y almacenamiento de cereales tiene una crisis de tos y no respira bien. Precisamente la semana que viene hay programada una serie de descargas de cereales y espera que el nuevo medicamento no le produzca tanta somnolencia.

Finalmente hoy tiene la cita con el alergólogo; la semana pasada fue horrible, no sólo por el trabajo sino que sus síntomas se agravaron. El alergólogo le realiza una prueba cutánea

de hipersensibilidad inmediata (Prick test) con una batería de aeroalérgenos habituales, obteniendo los siguientes resultados (Figura 6):

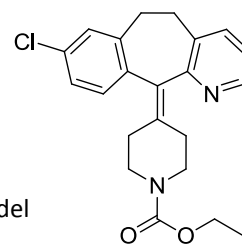
ALERGÉNO	RESULTADO	ALERGÉNO	RESULTADO
<i>Lol p 1</i>	Negativo	<i>Alt a 1</i>	Positivo
<i>Dac g 1</i>	Negativo	<i>Alt a 6</i>	Positivo
<i>Poa p 1</i>	Negativo	<i>Cla h 1</i>	Positivo
<i>Par j 1</i>	Negativo	<i>Cla h 6</i>	Positivo
<i>Pla a 1</i>	Positivo	<i>Asp f 1</i>	Negativo
<i>Ole e 1</i>	Negativo	<i>Asp f 2</i>	Negativo
<i>Der p 1</i>	Negativo	<i>Pen ch 13</i>	Negativo
<i>Der f 1</i>	Negativo	<i>Pen ch 18</i>	Negativo

Figura 6. Resultados del Prick test realizado a Vicente.

PREGUNTAS

1. ¿Cuál es el diagnóstico de los síntomas que presenta Vicente?
2. Indique qué tipo de fármacos son las estructuras **1-3** de la Figura 4 y su mecanismo de acción.
3. ¿Qué efectos adversos experimenta Vicente debido a la clorfeniramina?, ¿a qué se deben?
4. Explique en base a la estructura química por qué la cetirizina (**4**, Figura 5) tiene bastante disminuido el efecto sedante.
5. ¿Podría el médico haberle prescrito loratadina (**5**, Figura 7) en lugar de cetirizina en la segunda visita de Vicente? Justifique su respuesta.

Figura 7. Componente activo del medicamento alternativo.



5
Loratadina

6. Una vez que a Vicente le realizaron el Prick test, ¿con qué aeroalérgenos se obtuvo una respuesta positiva?
7. ¿Por qué se agravan sus síntomas en el lugar de trabajo?
8. ¿Se podría adoptar alguna medida de control ambiental como complemento al tratamiento farmacológico y a la inmunoterapia?

BIBLIOGRAFÍA

1. Aira M.J, Rodríguez- Rajo F.j, Fernández-González M, Seijo C, Elvira-Rendueles B, Abreu I, Gutiérrez-Bustillo M, Sánchez E, Recio M, Oliveira M, Muñoz A.F, Morales J. Spatial and temporal distribution of *Alternaria* spores in the Iberian Peninsula atmosphere, and meteorological relationships: 1993–2009. *International Journal of Biometeorology* 2013, 57 (2): 265-274.
2. Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª edición. Ed. Mac Graw Hill, 2010.
3. Delgado Cirilo A, Minguillón Llombart C, Joglar Tamargo, J. Introducción a la Química Terapéutica. 2ª edición. Ed. Díaz de Santos, 2003.
4. Flórez J, Armijo J.A, Mediavilla A. Farmacología Humana. 5ª edición. Ed. Elsevier Masson, 2008.
5. Gareth T. Medicinal Chemsitry. 2ª edición. Ed. John Wiley & Sons Ltd, 2007.
6. Lizaso M.T, García B.E, Gómez B, Zabalegui A, Rodríguez M.J, Tabar A.I. Tratamiento de la alergia a hongos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003, 26(2):1-8.
7. Mediavilla A, Infante F, Angulo J, Domínguez E. Catálogo de los hongos presentes en silos de la provincia de Córdoba (España). *Acta Botánica Malacitana* 1992, 17: 57-66.
8. Ruiz H, Alain R, Rodríguez A.R. Alérgenos fúngicos: importancia de la estandarización de extractos de hongos y su aplicación en la práctica clínica. *Revista Alergia México* 2006, 53(4):144-9.

SOLUCIÓN

1. Rinitis alérgica y asma bronquial.
2. Existen dos opciones terapéuticas básicas en el tratamiento de las alergias: el tratamiento inmunológico y el tratamiento farmacológico. Éste último está dirigido a suprimir o minimizar

los síntomas. Los fármacos empleados con este objetivo son: antihistamínicos, corticoides y descongestionantes nasales.

Clorfeniramina (**1**) es un antihistamínico de 1ª generación del grupo de las alquilaminas (propilamina). Al antagonizar los receptores histaminérgicos H_1 periféricos impide la acción de la histamina durante la fase temprana de la reacción alérgica reduciendo por tanto los síntomas debido a ello (prurito nasal, estornudos, rinorrea, conjuntivitis,...).

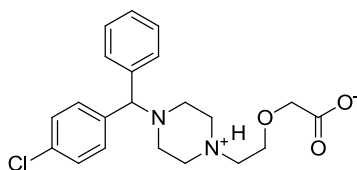
Budesonida (**2**) es un glucocorticoide empleado de forma tópica nasal para reducir los síntomas nasales por su acción antiinflamatoria.

Oximetazolina (**3**) es un derivado imidazólico, agonista de los receptores adrenérgicos α_1 de administración intranasal, que actúan provocando una vasoconstricción local que conduce a una redistribución del flujo sanguíneo en la mucosa nasal y una reducción del edema. Se emplea como eficaz descongestionante nasal.

3. Los efectos adversos más destacables asociados al empleo de antihistamínicos de primera generación son somnolencia, sedación, sequedad de boca y mucosas, estreñimiento, retención de orina. El efecto sedante se debe al acceso del antihistamínico al sistema nervioso central. Es un efecto adverso que no presentan los antihistamínicos de segunda generación dado que atraviesan mal la barrera hematoencefálica.

Las manifestaciones anticolinérgicas se deben a que son capaces de antagonizar los receptores colinérgicos periféricos. Esta actividad está también disminuida en los antihistamínicos de segunda generación, que presentan una mayor selectividad por los receptores H_1 .

4. Actualmente la investigación de nuevos antihistamínicos va dirigida a la búsqueda de nuevos antialérgicos carentes principalmente de efectos sedantes. La cetirizina es un antihistamínico de 2ª generación que se encuadra dentro del grupo químico de los derivados piperazínicos. Presenta muy poca acción sedante y presenta además la ventaja de ser capaz de inhibir la liberación de histamina durante la respuesta de hipersensibilidad. A pH fisiológico se encuentra con estructura de ión híbrido (**6**), con el anillo piperazínico protonado y el grupo ácido carboxílico como anión carboxilato, de forma que no atraviesa la barrera hematoencefálica, evitándose así los efectos centrales (ver figura 8)



6

Figura 8.

5. La loratadina es un antihistáminico de 2ª generación derivado piperidínico con alta selectividad por los receptores H₁ y que carece de acción anticolinérgica.

Además no tiene efectos centrales. Loratadina experimenta una hidrólisis de la función éster dando el metabolito intermedio que de forma espontánea se descarboxila a desloratadina **7**, cuyo nitrógeno piperidínico se encuentra protonado a pH fisiológico (Figura 9). Es, por tanto, un antihistamínico con menor incidencia de efectos secundarios.

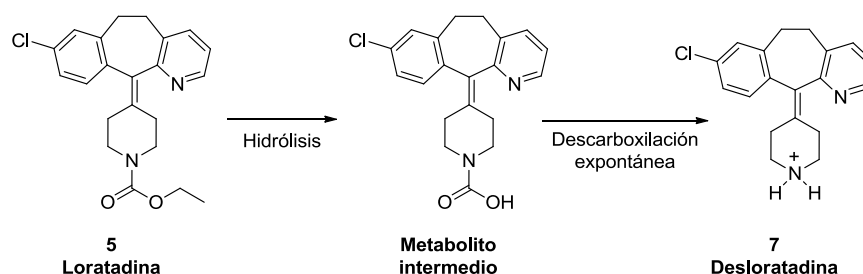


Figura 9.

6. Los resultados del Prick test dieron positivos para los géneros *Alternaria* y *Cladosporium*, ambos hongos imperfectos que producen un gran número de esporas (especialmente *Cladosporium*) que liberan a la atmósfera, produciendo una patología respiratoria tanto de vías respiratorias superiores como inferiores en personas sensibles. También hubo reacción positiva al polen de *Platanus hispanica* cuya floración se produce durante el mes de marzo llegando a alcanzar concentraciones muy altas. Dado que el paciente acude al médico durante el otoño y teniendo en cuenta cuando se produce la floración de *Platanus*, los síntomas han sido producidos por las esporas fúngicas.

7. El género *Alternaria* es uno de los mayores patógenos de plantas, algunas de sus especies son patógenas de los cereales por lo que sus esporas pueden aparecer en los lugares donde se almacenan estos. Además, los alérgenos de *Alternaria* presentan una reactividad cruzada con los de *Cladosporium* por lo que los síntomas se agravan cuando el paciente está expuesto no solo a las altas concentraciones de *Cladosporium* en el aire sino a los niveles de esporas de *Alternaria* que, en su trabajo, pueden llegar a superar el umbral capaz de producir síntomas alérgicos.

8. Como complemento al tratamiento farmacológico y a la inmunoterapia se pueden adoptar una serie de medidas de control ambiental encaminadas a disminuir la inhalación de esporas fúngicas, aunque en el caso de Vicente esto es complicado al desarrollar su actividad laboral en una zona con una alta exposición al aeroalérgeno. Algunas de las medidas a adoptar podrían ser:

- Evitar el contacto con vegetación y otros restos orgánicos en estado de descomposición.
- Evitar el almacenamiento de alimentos.
- Limpiar con frecuencia los filtros de aires acondicionados.
- Emplear deshumificadores en épocas muy húmedas.
- Ventilar las habitaciones.
- Uso de mascarillas.

UN CASO DE ASMA: ESTUDIO EN PROFUNDIDAD DE LA ENFERMEDAD

Asignaturas implicadas: Fisiopatología; Farmacología y Farmacoterapia II; Atención Farmacéutica y Medicamentos y Práctica Sanitaria; Salud Pública

Autores: J.J. Ballesteros Magaña, J. Asencio Álvarez (Estudiantes de Máster y Grado en Farmacia)

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer la Fisiopatología del asma.
- Aprender a utilizar las guías de preinscripción.
- Profundizar en el tratamiento del asma.
- Conocer las indicaciones y principales efectos adversos de los medicamentos utilizados.
- Identificar datos epidemiológicos de la enfermedad.
- Identificar los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) asociados a la medicación, y la función del farmacéutico en éstos.

PLANTEAMIENTO

Juan José de 65 años acude a una consulta con su médico de atención primaria acusando problemas respiratorios desde hace varios años que se han acentuado en el invierno tras enfermar de gripe. El facultativo le diagnostica asma y le prescribe Salbutamol clickhaler.

Acude a la farmacia con su prescripción y recoge su inhalador.

Dos meses después, Juan José entra en la farmacia y le comenta al farmacéutico, que tras necesitar el inhalador más de tres veces por semana en los dos últimos meses y no haber notado mejoría, el médico le ha cambiado el tratamiento. El nuevo tratamiento que le ha prescrito es Salbutamol clickhaler, Teromol retard Comp. retard 300 mg, Formoterol Aldo-Union Cáps. polvo para inhal. 12 µg y Budesonida 200 µg Aldo-Union.

PREGUNTAS

1. ¿Cuál es la Fisiopatología del asma y cuáles son los factores que la inducen?
2. ¿Cuáles son las indicaciones de los medicamentos nombrados, su mecanismo de acción y las principales reacciones adversas?

3. ¿Crees que, para el nuevo tratamiento, se han seguido correctamente las guías terapéuticas?
4. Identifica los posibles PRM y RNM. ¿Ha jugado un papel clave el farmacéutico en el desarrollo de los PRM y RNM?
5. Indica cual es la estimación actual de personas afectadas por asma en el mundo y en qué sector de la población es la enfermedad crónica más frecuente.
6. ¿Cuál es el número de defunciones y la morbilidad en España por asma, en el último año registrado, diferenciando sexos? ¿Y en las distintas comunidades autónomas?

BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
2. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
3. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Prescripción Terapéutica. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/Home.php>
4. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: <http://www.ine.es/>
5. Silverthorn UD. Fisiología Humana. Un enfoque integrado. 4ª edición Ed. Médica Panamericana, 2008.
6. Porth CM. Fisiopatología. Salud-enfermedad: Un enfoque conceptual 7ª edición Ed. Médica Panamericana, 2006.
7. Florez J. Farmacología Humana. 6ª edición. Elsevier. España, Barcelona 2013.
8. Silva Castro, M. M., Tuneu i Valls, L. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre asma bronquial (http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ASMA.pdf).
9. Diagnóstico y tratamiento del asma en los niños y adolescentes: informe de consenso del PRACTALL L. B. Bacharier et al. (<http://pediatriaenlared.com.ar/archivos/Practall.pdf>).
10. Clínica Sure Cell. Disponible en: <http://surecell.csabi.info/services/by-treatment-subject/>
11. Documento de Consenso Foro de Atención Farmacéutica. Disponible en: http://www.portalfarma.com/inicio/atencionfarmaceutica/planestrategico/metodologia/dispensacion/Documents/FORO_At_farma.pdf. 2008.

SOLUCIÓN

1. El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que evoluciona en forma de episodios recurrentes de obstrucción bronquial, intercalado con períodos asintomáticos más o menos prolongados.

La tráquea y los bronquios están formados por tres capas: la más externa el cartílago, la intermedia, de músculo liso y la interna, mucosa.

En respuesta a una gran variedad de estímulos tales como alérgenos, aire frío o seco, ejercicio, infecciones respiratorias, tabaco, contaminantes atmosféricos, estados emocionales, polen, ácaros del polvo y pelo de los animales las vías respiratorias generan una hiperreactividad de los músculos lisos de los bronquios que se manifiesta con una broncoconstricción (espasmo) y los tejidos que revisten las vías aéreas se inflaman segregando mucosidad.

Las células cebadas están distribuidas en los bronquios, y en respuesta a las reacciones de hipersensibilidad o a sustancias antigénicas, anteriormente mencionadas, liberan histamina y leucotrienos que causan la contracción de la musculatura lisa, estimulando un aumento de secreción de la mucosidad y la migración de ciertos glóbulos blancos.

Estos hechos reducen el diámetro de los bronquios, obligando a la persona a desarrollar un mayor esfuerzo para que el aire entre y salga de sus pulmones (disnea).

Por tanto, en las crisis de asma, las vías aéreas inferiores sufren contracción de la capa muscular, disminuyendo el diámetro de los bronquios (broncoconstricción), la capa mucosa se inflama (inflamación), y se produce exceso de moco, que obstruye los conductos (hipersecreción).

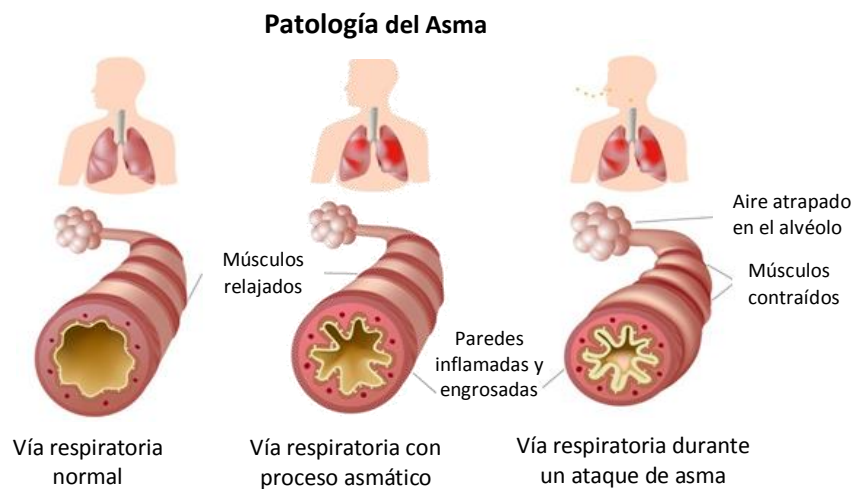


Figura 1. Comparativa entre las vías respiratorias normales y en el asma [10]

El asma puede tener un origen alérgico (asma extrínseca o alérgica) o no estar asociada a alergias. En la tabla 1 se muestran algunos desencadenantes del asma [9].

Tabla 1. Factores inductores del asma

Alérgenos	Sensibilizantes ocupacionales	Infecciones	Factores atmosféricos	Fármacos	Otros factores
Ácaros del polvo	Humos soldadura	Rinovirus	Consumo de tabaco	β -bloqueante	Aire frío
Harina	Barnices de poliuretanos	Parainfluenza	Ozono	AINE	Ejercicio
Pelos animales	(isocianatos)	Hepatitis A (picornavirus)	Dióxido de azufre	AAS	Emoción
Polen	Recubrimiento industriales (ácidos)	Sarampión (paramixovirus)	Cloro	Fentanilo	Humos
					Humedad

2. Salbutamol clickhaler:

- Indicaciones: prevención y tratamiento sintomático del broncoespasmo en asma bronquial y en otros procesos asociados a obstrucción reversible de vías respiratorias, alivio del broncoespasmo severo y tratamiento del "status asmaticus".
- Mecanismo de acción: agonista selectivo β 2-adrenérgico del músculo liso bronquial, proporciona broncodilatación de corta duración en obstrucción reversible de vías respiratorias. Con poca o ninguna acción sobre receptores β 1-adrenérgicos del músculo cardíaco.
- Reacciones adversas: temblor, cefalea, taquicardia, palpitaciones, calambres musculares.

Teromol retard Comp. retard 300 mg (Teofilina)

- Indicaciones: profilaxis y tratamiento del broncoespasmo reversible asociado a la bronquitis crónica o el enfisema y asma bronquial.
- Mecanismo de acción: la teofilina es una base xántica que produce de forma directa relajación del músculo liso bronquial y de los vasos pulmonares, actuando principalmente como broncodilatador y vasodilatador. Otros efectos sobre el sistema respiratorio, incluyen: mejoría en el aclaramiento mucociliar, inhibición de la liberación de mediadores a partir de mastocitos y otras células inflamatorias, disminución en la respuesta a la broncoconstricción provocada y las reacciones asmáticas inmediatas y

tardías. Posee otras acciones propias de los derivados de las xantinas: vasodilatador coronario, estimulante cardiaco y cerebral, estimulante del músculo esquelético, efecto diurético.

El mecanismo de acción no es del todo conocido. Parece que los derivados teofilínicos actúan inhibiendo la fosfodiesterasa de forma competitiva. Esto resulta en un incremento de AMP cíclico intracelular y como consecuencia, en un aumento de la liberación de adrenalina endógena.

- Reacciones adversas: pueden ser más intensas en presencia de hipersensibilidad a teofilina o sobredosis (concentraciones plasmáticas de teofilina por encima de 20 mg/l).

Trastornos cardíacos: taquicardia y arritmia, palpitaciones, caída de la presión sanguínea.

Trastornos gastrointestinales: problemas gastrointestinales, náuseas, vómitos, diarrea, debilidad del tono muscular en el esfínter esofágico inferior pudiendo potenciar un reflujo esofágico nocturno existente.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipocalcemia, aumento del calcio sérico, hiperglucemia e hiperuricemia, cambios en los electrolitos séricos.

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, estados de excitación, temblor de extremidades, nerviosismo, insomnio, convulsiones.

Trastornos renales y urinarios: aumento de la diuresis, aumento de la creatinina sérica.

Formoterol Aldo-Union Cáps. polvo para inhalación 12 µg

- Indicaciones: tratamiento y prevención de la obstrucción reversible de las vías respiratorias como asma y bronquitis crónica. También en la prevención del broncoespasmo inducido por alérgenos inhalados, aire frío o ejercicio.
- Mecanismo de acción: agonista de los receptores β_2 -adrenérgico, con efecto broncodilatador de rápida instauración (1-3 minutos) y larga duración (12h). Esta unión provoca un aumento de la concentración de adenilo ciclasa (AC) que incrementa la producción de AMPc (2º mensajero) e inhibe la fosforilación de la miosina y disminuye los niveles intracelulares de Ca^{2+} , con la consiguiente relajación de la musculatura lisa bronquial.

Inhibe la liberación de mediadores espasmogénicos e inflamatorios (histamina y leucotrienos) así como de acetilcolina (ACh) desde las terminaciones nerviosas colinérgicas en el pulmón.

Cabe destacar que el formoterol, al igual que otros agonistas β_2 -adrenérgicos, no inhiben la actividad de macrófagos y eosinófilos pulmonares, por lo que sólo es activo en la fase inicial de la crisis asmática, siendo muy limitada su eficacia en la fase tardía, caracterizada con una mayor inflamación e hiperreactividad bronquial.

- Reacciones adversas:

Sistema musculoesquelético: ocasionales: temblor; raros: calambres musculares, mialgia.

Sistema cardiovascular: ocasionales: palpitaciones; raros: taquicardia.

Sistema nervioso central: ocasionales: cefalea; raros: agitación, mareo, ansiedad, nerviosismo, insomnio, vértigo.

Tracto respiratorio: raros: empeoramiento del broncoespasmo, sequedad de boca.

Irritación local: raros: irritación orofaríngea.

Otros: Casos aislados: reacciones de hipersensibilidad, como hipotensión severa, urticaria, angioedema, prurito, exantema. Edema periférico, alteraciones del gusto, náuseas, irritación de la conjuntiva y edema del párpado.

Budesonida 200 μ g Aldo-Union:

- Indicaciones: tratamiento del asma bronquial, en pacientes que previamente no hayan respondido a terapia con broncodilatadores y/o antialérgicos.
- Mecanismo de acción: glucocorticoide antiasmático con actividad antiinflamatoria local y prácticamente carente de actividad mineralocorticoide. Se desconoce exactamente el mecanismo de acción de la budesónida en el asma, pero se ha comprobado que al igual que otros corticoides, es capaz de reducir la inflamación y la infiltración de eosinófilos, linfocitos T, mastocitos y basófilos en el epitelio y la submucosa bronquial, disminuyendo la hiperreactividad bronquial.
Los glucocorticoides actúan sobre receptores citoplasmáticos que inducen o inhiben la transcripción génica de distintas proteínas que intervienen en la inflamación.
Esta terapia es únicamente preventiva, no está indicada para el tratamiento de la crisis aguda asmática
- Reacciones adversas: irritación de la garganta, tos y ronquera. Tener en cuenta la posibilidad de aparición de broncoespasmo paradójico con un aumento de la sibilancia tras la administración.

3. Según las guías para el “tratamiento del asma crónica en adultos y niños”, se debe comenzar por la fases más adecuadas a la gravedad inicial de la enfermedad. En los adultos hay 5 fases que van en orden creciente en intensidad del tratamiento.

Al paciente se le prescribe por primera vez Salbutamol, para los cuadros agudos, con una dosis máxima recomendada de dos inhalaciones, tres o cuatro veces al día, este es un tratamiento de 1ª fase. Como el paciente le indica al médico que supera este régimen posológico más de tres veces por semana en los dos últimos meses y no ha notado mejoría, el médico le cambia el tratamiento a Salbutamol clickhaler (agonista β -2 de corta duración, a demanda), Budesonida 200 μ g Aldo-Union (corticoesteroides inhalado a dosis elevadas –0.8-2 mg/día–), Formoterol Aldo-Union Cáps. polvo para inhal. 12 μ g (agonista β -2 de larga duración), Teromol retard Comp. retard 300 mg (teofilina de liberación modificada). Este tratamiento es de 4ª fase. Por ello podemos afirmar que el médico se ha saltado las fases 2ª y 3ª y da al paciente un tratamiento más agresivo que quizás es excesivo.

En la 2ª fase se combina un agonista β -2 de corta duración a demanda y un corticoesteroide inhalado a dosis estándar (beclometasona o budesonida a dosis de 100-400 μ g/día o mometasona 200 μ g/día).

En la 3ª fase se combina un agonista β -2 de corta duración a demanda y un corticoesteroide inhalado a dosis estándar (beclometasona o budesonida a dosis de 100-400 μ g/día o mometasona 200 μ g/día) más un agonista β -2 de larga duración (salmeterol, formoterol). La teofilina sería una alternativa al formoterol.

4. RNM (Resultados Negativos asociados a la Medicación): resultados no adecuados sobre la salud del paciente asociados al uso de medicamentos. Para valorar los mismos se debe tener en cuenta la necesidad, efectividad y seguridad del tratamiento del paciente.

El paciente presenta un RNM de ineffectividad no cuantitativa, lo que quiere decir que el tratamiento no es suficiente para controlar su patología y que requiere actuaciones sobre el mismo más allá de un ajuste de dosis.

PRM (Problemas Relacionados con Medicamentos): causas que conducen a que los resultados de la medicación sobre la salud del paciente no sean los deseados. Para identificarlos el farmacéutico debería indagar más en el empleo que el paciente hace de los medicamentos. En los inhaladores es frecuente una mala dosificación por mala técnica de inhalación. Por tanto, en el momento de la dispensación el paciente debería haber recibido instrucciones sobre la técnica de inhalación o al menos comprobar que hubiera sido entrenado por su médico en dicha técnica. Si esto fuera así nos encontraríamos con los siguientes PRM:

- Patología insuficientemente tratada
- Incumplimiento terapéutico
- Error de medicación (error de dispensación)

5. La prevalencia de esta enfermedad varía considerablemente entre los distintos países y entre distintas zonas, sin embargo en las últimas décadas, se ha observado un aumento de la

prevalencia y de su gravedad. Se ha estimado que existen 235 millones de asmáticos en todo el mundo. La prevalencia va en aumento en la mayoría de los países (20 - 25% cada 10 años) y afecta entre el 3 al 7% de la población adulta. En los países desarrollados el asma genera entre el 1% y el 2% del gasto sanitario, y una tercera parte de los costes directos está ocasionada por las exacerbaciones; el asma es una causa importante de absentismo escolar y laboral, tiene un coste sanitario elevado y se producen 1 millón de muertes innecesarias cada década. Además, el asma es la enfermedad crónica más frecuente en niños.

6. En España, los últimos estudios de prevalencia sitúan al asma alrededor del 5% y con una tendencia ascendente, además la agudización asmática representa el 0,3 al 0,7% de las urgencias médicas y es responsable del 1,3 al 1,6 de los ingresos hospitalarios. Entre el 60-80% de las crisis podría haberse evitado con un tratamiento adecuado y precoz. Alrededor de un 70% de los costes sanitarios generados por el asma está causado por un mal control de la enfermedad (escasa prescripción de los fármacos preventivos y mal cumplimiento por parte de los pacientes).

Los datos de defunciones y de morbilidad, calculado este último mediante las altas hospitalarias, son obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), los datos del último año estadístico son el 2012 para el número de defunciones y el año 2013 para la morbilidad:

Tabla 2. Defunciones por asma (lista detallada), sexo y edad

Defunciones según la Causa de Muerte 2012. Resultados Nacionales.			
(Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 2015)			
Causas	Todas las edades		
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
J45 (Asma)	873	151	722
J45.0 (Asma predominantemente alérgica)	6	3	3
J45.1 (Asma no alérgica)	21	1	20
J45.8 (Asma mixta)	0	0	0
J45.9 (Asma, no especificado)	846	147	699

Tabla 3. Altas hospitalarias y estancias causadas según el sexo y el diagnóstico principal

Encuesta de Morbilidad hospitalaria 2013. Resultados Nacionales						
(Unidades: valores absolutos. Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 2015)						
Causas	Altas hospitalarias durante el año			Estancias causadas		
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
493 Asma	25018	8078	16940	142772	37047	105724

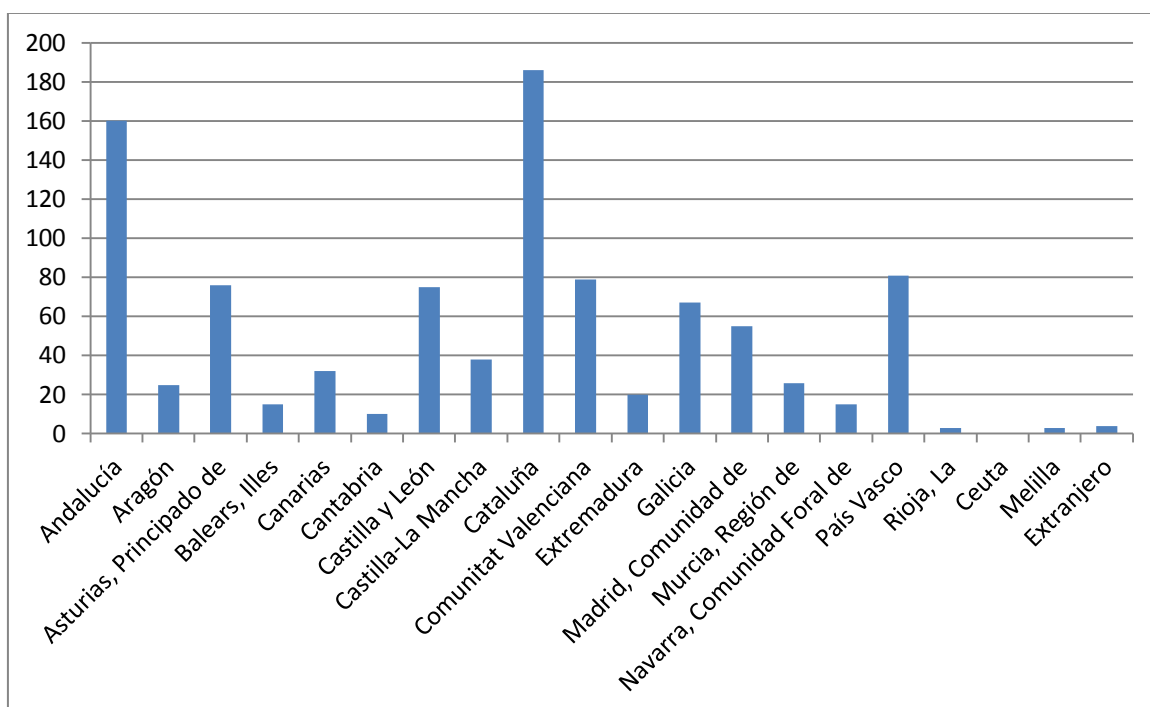


Figura 2. Defunciones por comunidad y ciudad autónoma de residencia, causas (lista reducida), sexo y edad [4].

Los datos de defunciones y de morbilidad, calculado este último mediante las altas hospitalarias, para las diferentes Comunidades Autónomas son obtenidos del INE, los datos del último año estadísticos son el 2012 para el número de defunciones y el año 2013 para la morbilidad:

Tabla 4. Defunciones por Comunidad y Ciudad Autónoma de residencia, causas (lista reducida), sexo y edad

Defunciones según la Causa de Muerte 2012. Resultados por Comunidades y Ciudades Autónomas			
(Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 2015)			
065 Asma	Todas las edades		
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
Total	970	173	797
Andalucía	160	43	117
Aragón	25	4	21
Principado de Asturias	76	12	64
Islas Baleares	15	3	12
Canarias	32	4	28
Cantabria	10	0	10
Castilla y León	75	15	60
Castilla-La Mancha	38	5	33
Cataluña	186	28	158
Comunidad Valenciana	79	19	60
Extremadura	20	2	18
Galicia	67	7	60
Comunidad de Madrid	55	5	50
Región de Murcia	26	7	19
Comunidad Foral de Navarra	15	4	11
País Vasco	81	13	68
La Rioja	3	0	3
Ceuta	0	0	0
Melilla	3	0	3
Extranjero	4	2	2

Tabla 5. Altas hospitalarias según el sexo, el diagnóstico principal, la provincia, Comunidad y Ciudad autónoma de hospitalización

Encuesta de Morbilidad hospitalaria 2013. Resultados por Provincias, Comunidades y Ciudades Autónomas			
(Unidades: valores absolutos. Fuente: Instituto Nacional de Estadística, 2015)			
493 Asma	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
Total Nacional	25018	8078	16940
Andalucía	2286	776	1511
Aragón	565	168	396
Principado de Asturias	1844	787	1057
Islas Baleares	730	247	483
Canarias	935	312	623
Cantabria	498	183	315
Castilla y León	1567	527	1040
Castilla-La Mancha	761	274	487
Cataluña	4566	1128	3429
Comunidad Valenciana	1933	535	1398
Extremadura	346	116	230
Galicia	1583	453	1130
Comunidad de Madrid	4107	1413	2694
Región de Murcia	761	244	517
Comunidad Foral de Navarra	400	144	256
País Vasco	1900	684	1215
La Rioja	192	69	123
Ceuta	13	4	9
Melilla	31	14	17

CASOS PRÁCTICOS DEL GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

INFECCIÓN CORNEAL Y LENTES DE CONTACTO

Asignaturas implicadas: Patología del Sistema Visual; Contactología I; Contactología II; Óptica Fisiológica; Consulta de Contactología. Casos Clínicos Especiales

Autor: R. Márquez de Aracena del Cid, M.J. Bautista Llamas, M.C. García Romera

OBJETIVOS APRENDIZAJE

- Conocer la importancia del cuidado en el uso de las lentes de contacto.
- Conocer e identificar patologías oculares.
- Conocer el tratamiento más adecuado para las patologías del sistema visual.
- Analizar la clínica y la evolución de las patologías oculares.
- Conocer la forma de prevenir las infecciones oculares.

PLANTEAMIENTO

Un varón de 20 años acude a consulta con molestias superficiales en el ojo izquierdo desde hace tres semanas que han ido en aumento. Nota dolor, molestias con la luz y pérdida de visión, señala que siempre vio bien por ambos ojos.

Antecedentes: estudiante de informática, miope de -5,00 dioptrías en ambos ojos, Portador de lentes de contacto blandas desechables mensuales, suele utilizarlas más del mes y se fabrica la solución de mantenimiento de lentillas de manera casera. Vive en piso de estudiantes y este curso no le han renovado la beca de estudios. No quiere hacerle más gastos a sus padres y ahorra lo que puede, come una vez al día y no suele tomar fruta entre semanas, los fines de semana come bien cuando va a casa de sus padres al pueblo.

Exploración: Refracción: agudeza visual subjetiva lejos: OD 10/10 con -5,00dp OI 3/10 con -5,50 -0,50 a 75º. No mejora con estenopéico.

Biomicroscopía: O.D. normal. OI: inyección ciliar, infiltrado anular corneal subepitelial, edema estroma corneal, cierta irregularidad epitelial fluoresceína negativa, pupilas normorreactivas normorrefléxicas, cámara anterior, cristalino parecen normales. Y fondo no se visualiza por el edema corneal. No se evidencian signos de anoxia corneal. Lagrimeo. La presión intraocular de ambos ojos era normal.

PREGUNTAS

1. ¿Qué sospecha diagnóstica?

2. ¿Qué actitud?
3. ¿Qué tipo de infección podemos sospechar?
4. ¿Cuál es la evolución del cuadro?
5. ¿Qué tratamiento se utilizó tras el diagnóstico microbiológico?
6. ¿Qué tipo de agente infeccioso es?, ¿suele infectar en el ojo?, ¿cuáles son las causas más frecuentes?
7. ¿Cómo se lleva a cabo el diagnóstico?
8. ¿Cuál la clínica?, ¿y la evolución?
9. ¿Cómo puede prevenirse este tipo de infecciones?
10. ¿Qué recomendarías sobre el uso y el cuidado de las lentes de contacto?
11. ¿Qué aconsejarías respecto a la fabricación de la solución de mantenimiento “casera”?
12. ¿Qué composición básica deben tener los líquidos de mantenimiento y/o limpieza de las lentes de contacto que usa el protagonista del caso?
13. ¿Recomendarías a nuestro protagonista el uso de otro tipo de lentes de contacto?

BIBLIOGRAFÍA

1. Fragle JP, Moore MB, Parasitic keratitis, including acanthamoeba. In:Leibowitz HM, Waring GO. Corneal Disorders. 2nd edition. Philadelphia: W B Saunders Co.; 1998; 718-783.
2. Wright P, Warhurst D, Jones BR. Acanthamoeba keratitis successfully treated medically. Br J Ophthalmol 1985; 69: 778-782.
3. Larkin DF, Kilvington S, Dart JK. Treatment of Acanthamoeba Keratitis with polyhexamethylene biguanide. Ophthalmology 1992; 99: 185-191.
4. Duguid IG, Dart JK, Morlet N, Allan BD, Matheson M, Ficker L et al. Outcome of acanthamoeba keratitis treated with polyhexamethylbiguanide and propamidine. Ophthalmology 1997; 104: 1587-1592.
5. Ficker LA, Kirkness C, Wright P. Prognosis for keratoplasty in Acanthamoeba keratitis. Ophthalmology 1993; 100: 105-110.
6. Vaquero Ruano, M.; Encinas Martín, J.L.; Ramón y Cajal, S.; Cajigal Morales, C. Queratitis por Acanthamoeba, posible resistencia al dibromo propamidin isetionato, Arch Soc Esp Oftalmol, 2002 MAY; LXXVII (5); 279-281.

SOLUCIÓN

1. Por la exploración (disminución de la transparencia y edema de la córnea izquierda y, por tanto, disminución de agudeza visual cierta inyección ciliar sin signos inflamatorios en la cámara anterior ni en el iris) parece un problema centrado en la córnea izquierda. Por lo que puede sospecharse una patología infecciosa corneal.

2. Al ser un portador de lentes de contacto podremos sospechar que es una infección propiciada por dicho elemento por lo que debemos retirar la lente de contacto de inmediato y derivarlo al especialista, junto con las lentes de contacto.

3. Una infección con el epitelio intacto, raramente suele ser bacteriana, solamente tres gérmenes pueden provocar dicha infección (*Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*), pueden provocar reacción inflamatoria en cámara anterior, no en este caso.

Una infección vírica herpética, con posible queratitis estromal o disciforme.

Infección micótica por filamentos (*Aspergillus*) aunque tiene el epitelio intacto lo tiene sobreelevado y suele ser tras un trauma vegetal, o por levaduras (*Candida*) que suelen darse en drogadictos e inmunodeprimidos y aparece una lesión en córnea y reacción mixta significativa.

Por otros gérmenes: como protozoos como la *Acanthamoeba*, infecciones de córnea sin afectación del epitelio y frecuente en portadores de lentes de contacto.

4. El especialista pensando en un posible cuadro vírico y sobreinfección bacteriana instauró tratamiento antivírico y antibiótico tópico intenso. Añadiendo colirio midriáticos para evitar el espasmo ciliar. Previamente realizó un raspado corneal y lo envió, junto con las lentes de contacto para cultivo y examen a Microbiología. Dicho servicio realizó cultivos en medios sensibles a hongos y a bacterias. El resultado de los cultivos, examen microbiológico y del estudio de la lente de contacto fueron negativos.

La evolución siguió insidiosa y, tras sospechar cuadro vírico se añadieron corticoides que no mejoraron el cuadro incluso ulceraron el epitelio corneal. En tal situación. A los dos meses, se volvió a realizar un raspado corneal, cultivo en medio de *Escherichia Coli* y estudio microbiológico del mismo. Se pudo evidenciar la presencia de varios pequeños quistes compatibles con *Acanthamoeba* en el cultivo.

5. Una vez conocido el diagnóstico se intentó instaurar tratamiento con colirio de Brolene (dibromo propamide isethionato) 1 g/5h//6 meses, único tratamiento comercializado eficaz ante dicho protozoo. Pero al no disponer del mismo se utilizó polyhidrxymethylbiguanida

(PHMB), que conseguimos en solución concentrada (Zeneca Pharmaceutical) y que preparó el Servicio de Farmacia del Hospital, en forma de colirio al 0,02%. La pauta de tratamiento fue de 1 g/1 h/48 h, seguido de 1 g/2 h/8 días, seguido de 1 g/4 h/15 días, más prednisolona sistémica. A los cuatro días se objetivó mejoría drástica del cuadro. Se mantuvo el tratamiento de colirio de PHMB al 0,02% 1 g/6 h/6 meses, observándose una mejoría lenta hasta quedar con un leucoma cicatricial residual en espera de valorar la posible realización de un trasplante de córnea.

Tras el tratamiento, el paciente presentó un leucoma corneal central cicatricial con una agudeza visual de lejos corregida de 0,05/10.

6. Se trata de un protozoo habitual de suelo y agua dulce. Afecta a la córnea. La causa más frecuente es la exposición a agua contaminada o en portadores de lentes de contacto blandas con poca higiene de las mismas o un cuidado no adecuado.

7. Examen microbiológico directo. Muchas veces no se observa si es un estado muy inicial por lo que hay que realizar cultivos en medios especiales como *Escherichia Coli*.

8. Se observa una disminución de la agudeza visual, infiltrado anular corneal, edema estromal y dolor si se ulcera el epitelio. Puede sobreinfectarse.

La evolución es tórpida con resultado que conduce a una opacidad corneal y una pérdida de visión importante en el ojo afecto.

9. Este tipo de infecciones podría evitarse con una higiene adecuada en la utilización de las lentes de contacto: soluciones de desinfección y mantenimiento comerciales con controles de testado y conservación adecuada de los estuches portadores de lentes. De ahí la importancia preventiva del óptico-optometrista en conocer y saber transmitir estos conocimientos.

10. Lo primero que tenemos que exigir a un usuario de lentes de contacto es tener una buena higiene. Lavarse las manos siempre antes de manipular las lentes de contacto con agua y jabón. Limpiar las lentes de contacto después de cada uso poniéndolas en la palma de la mano y frotando circularmente aclarándolas después con unas gotas de solución única.

Es importante reemplazar periódicamente el porta lentes y mantenerlo limpio.

Cambiar cada día la solución única del porta lentes de forma que la conservación diaria sea óptima. Las lentes siempre deben quedar cubiertas con la solución única en el estuche para evitar la deshidratación. Además, para conseguir, en la medida de lo posible, que la solución de limpieza y mantenimiento permanezca sin ningún tipo de contaminación se aconseja que la misma, una vez abierta, no se use trascurridos 60 días, que no se deje abierta ni se ponga en contacto con ninguna superficie el tapón-gotero.

A todo esto hay que añadir el reemplazo de las lentes de contacto cada 30 días.

11. Se desaconseja totalmente la fabricación y el uso de solución de limpieza o mantenimiento. Está ampliamente descrito en la bibliografía que el riesgo de sufrir infecciones al sumar agua del grifo o mineral al uso y/o mantenimiento de las lentes de contacto es muy elevado. La *Acanthamoeba* es frecuente en las soluciones hechas en casa, no bien preservadas, y en lentes aclaradas o en contacto con agua, especialmente la procedente de depósitos donde las amebas tienen sus reservorios. El objetivo de las soluciones de mantenimiento de las lentes de contacto no es solo mantenerlas en buen estado, si no acondicionarlas para su uso y evitar efectos adversos sobre el ojo, y las soluciones caseras no garantizan estos objetivos.

12. Las soluciones únicas son las más usadas en el mantenimiento de lentes de contacto desechables y cumplen varias funciones: limpieza diaria, aclarar la lente, desinfectar y conservar. Están compuestas por una solución acusosa estéril e isotónica que contiene cloruro sódico y cloruro potásico, agentes quelantes y bacteristáticos (EDTA disódico), agentes antimicrobianos (polihexanida) y agentes tensoactivos (polaxamer).

13. En este caso habría que estudiar la posibilidad de usar lentes de contacto de reemplazo diario. Podría alternar el uso de estas con el de la gafa sin tener que usar soluciones de mantenimiento reduciendo el riesgo de infecciones.

OJO SECO Y LENTES DE CONTACTO

Asignaturas implicadas: Contactología I; Contactología II; Consulta de Contactología. Casos Clínicos Especiales; Patología del Sistema Visual; Farmacología General y Ocular

Autores: M.J. Bautista Llamas, M.C. García Romera

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer y diagnosticar el ojo seco.
- Poder determinar el tratamiento adecuado en los diferentes grados de sequedad ocular.
- Ser capaz de elegir la lente de contacto adecuada en función del grado de ojo seco del paciente y el tratamiento al que esté sometido.

PLANTEAMIENTO

Paciente de 35 años de edad usuario de lentes de contacto blandas desechables mensuales para corregir su ametropía:

OD: -2.75 esf. -0.75 cil. a 170º

OI: -3.00 esf. -1.00 cil. a 180º

Acude a consulta porque cada vez aguanta menos sus lentes de contacto de hidrogel de silicona de uso mensual. Refiere sensación de cuerpo extraño, picor y enrojecimiento en ambos ojos.

Presenta como antecedentes alergia estacional, tuyas y derivados en época de polinización, primavera.

En la exploración realizada a la lámpara de hendidura se observa un menisco lagrimal reducido e irregular (Fig. 1), tinciones en la conjuntiva en la zona nasal con algún pliegue conjuntival paralelo al párpado (Grado 1) (Fig. 2) y papilas dispersas en el párpado superior. El tiempo de rotura lagrimal es de 5 segundos y el test de Schirmer está por debajo de la norma. Además se realiza una prueba de osmopolaridad lagrimal obteniendo valores de 337/340 mOsm/L, por encima de 316 mOsm/L, a partir de donde se considera ojo seco.

El resto de la exploración está dentro de la normalidad.

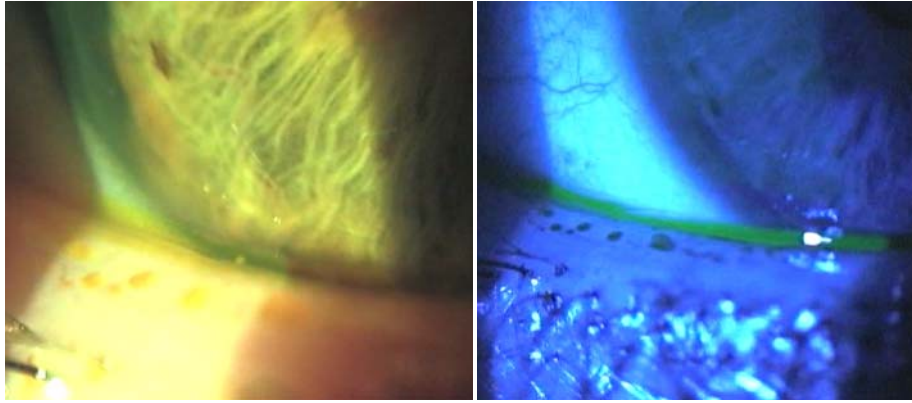


Figura. 1. Menisco lagrimal reducido e irregular.

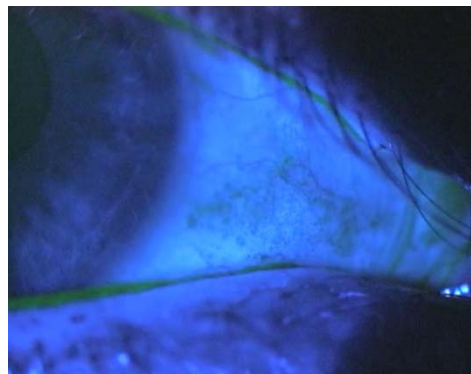


Figura. 2. Zonas de tinción en conjuntiva nasal.

PREGUNTAS

1. ¿Cuál es el diagnóstico?
2. ¿Qué tratamiento recomendarías?
3. ¿La paciente puede seguir usando sus lentes de contacto?
4. ¿Qué lentes de contacto recomendarías?
5. Si añadimos a los datos que tenemos los siguientes:
Queratometría: OD: 45.00x46.10 a 180° (7.50x7.34 a 180°)
OI: 44.80x45.90 a 180° (7.55x7.35 a 180°)
Diámetro corneal: 11.9/12 mm

Calcula la lente de contacto que adaptarías e indica sus características ¿Qué recomendaciones darías al paciente?

BIBLIOGRAFÍA

1. Durán de la Colina JA. "Complicaciones de las lentes de contacto". Ed. Tecnimedia 1998. 9:143-163.
2. Riechelmann H. "Oral second antihistamines in allergic rhinitis". *Laryngorhinootologie*, 2005 Jan; 84(1):30-41.
3. Lin H, Yiu SC. "Dry eye disease: a review of diagnostic approaches and treatment." *Saudi J Ophthalmol*. 2014 Jul; 28(3): 173-81.
4. Rahul Bhargava, Prachi Kumar, Namrata Mehra, et al. "A randomized controlled trial of Omega-3 fatty acids in dry eye syndrome". *Int. J. Ophthalmol*, vol. 6, N°6, Dec. 18, 2013.
5. Lemp MA, Flullks GN. "The definition and classification of dry eye disease: guidelines from the 2007 international Dry Eye Workshop". Tear film and Ocular Society. <http://www.tearfilm.org/pdfs/OM%20Definition%20Clasification.pdf>. Published April 2008. Accessed December 3, 2010.
6. Szczotka-Flynn L., Diaz m. "Risk of corneal inflammatory events with silicone hydrogel and low Dk hydrogel extended contact lens wear: a meta-analysis". *Optom Vis Sci*. 2007 Apr; 84(4):247-56.
7. Stapleton F., Stretton S., Papas E, et al. "Silicone Hydrogel contact lenses and the ocular surface". *Ocul Surf*. 2006 Jan; 4(1):24-43.

SOLUCIÓN

1. Se diagnostica ojo seco derivado de la conjuntivitis papilar por alergia primaveral. Recomendamos la suspensión del uso de lentes de contacto blandas y tratamiento de la conjuntivitis y el ojo seco [1].
2. La conjuntivitis es estacional, así que durante los brotes el paciente tendrá que utilizar un colirio antihistamínico para reducir la sintomatología derivada de la misma: sensación de cuerpo extraño, enrojecimiento y picor ocular. Si además padece otros síntomas asociados a la alergia como picor de nariz y garganta, y/o congestión, habrá que añadir a su tratamiento antihistamínicos orales [2].

Para tratar el ojo seco prescribiremos una lágrima artificial hipoosmolar para compensar la hiperosmolaridad y que contenga ácido hialurónico por su gran capacidad para

retener agua e incrementar la hidratación de la superficie ocular [3]. Además, recomendaremos la ingesta de cápsulas de aceite de hígado de bacalao por su alto contenido en ácidos grasos omega-3, que reducen la evaporación de la lágrima mejorando los síntomas de ojo seco y la producción de lágrima [4] (Fig. 3).

Gravedad	Signos y Síntomas	Orientación terapéutica
1	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas leves o moderados. • No signos en lágrima • Signos leves o moderados en conjuntiva 	Medidas Preventivas, Lágrimas cc, control ambiental, productos hipoalérgicos, beber líquidos.
2	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas moderados a graves • Signos en lágrima (BUT) • Queratitis Puntata Superficial • QPS leve • Tinción conjuntival • Alteración calidad visión 	Lágrimas sin conservantes, geles, pomadas Antiinflamatorios (Esteroides, CsA) Secretagogos Soporte nutricional (ácidos grasos)
3	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas graves • QPS marcada • Tinción corneal central • Queratitis Filamantosa 	Tetraciclinas Oclusión punto lagrimal
4	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas graves • QPS grave, erosiones • Cicatrización conjuntival 	Tratamiento antiinflamatorio sistémico Gafas especiales, Acetilcisteína Oclusión permanente

Figura. 3. Grados de sequedad ocular [5].

3. Respecto al uso de las lentes de contacto, una vez tratada la conjuntivitis y comprobado que ha mejorado el síndrome de ojo seco, podemos retomar su uso. Si las papilas persisten de forma asintomática no contraindica su uso [6].

4. Recomendaremos al paciente sustituir sus lentes de contacto blandas por unas lentes rígidas gas permeable con un Dk medio, lentes sin necesidades hídricas y que ayudaran a mantener la fisiología ocular en este caso, si el paciente pretende hacer un uso diario y continuo de las mismas [7].

5. Si por el contrario pretende hacer un uso esporádico, recomendamos el uso de una lente desechable diaria de hidrogel de silicona.

Parámetros para una lente de contacto rígida gas permeable:

OD: 7.60/10.00/-2.75

OI: 7.55/10.00/-3.00

Parámetros para una lente de contacto blanda de uso diario:

OD: 8.40/14.00/-3.00

OI: 8.40/14.00/-3.50

¿PODRÍA USAR LENTILLAS MI NIÑA?

Asignaturas implicadas: Contactología I; Contactología II; Consulta de Contactología. Casos Clínicos Especiales; Óptica Fisiológica; Patología del Sistema Visual; Farmacología General y Ocular

Autores: M.C. García Romera, M.J. Bautista Llamas, R. Márquez de Aracena del Cid

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Adaptación de lentes de contacto.
- Diagnosticar y detectar una patología oftalmológica.

PLANTEAMIENTO

Niña, 8 años. Su madre nos pregunta por la posibilidad de que su hija use lentes de contacto de forma esporádica. Refiere picor y molestias (en los párpados) y enrojecimiento de ojos desde hace varias semanas. Durante la exploración mediante biomicroscopía (lámpara de hendidura) se evidencian pequeñas prominencias ancladas en la raíz de las pestañas que se mueven ligeramente cuando se tocan. Asimismo se evidencian formaciones ovoideas adheridas al tallo de las pestañas. Al poner aumento en la lámpara observamos que son pequeños parásitos que por sus características son compatibles con Phthiriasis palpebrarum (*Phthirus pubis*) y las formaciones ovoideas son huevos o liendres en el borde de las pestañas.

Antecedentes personales: Es alérgica al polen del olivo. Miopía y astigmatismo. Usa gafas.

Refracción: OD: -2.50 -0.75 x 5° AV: 1.0 // OI: -2.75 -2.0 x 15° AV: 1.0

Queratometría: OD: 7.55 (180°) 7.75 (90°) // OI: 7.6 (10°) 7.8 (100°)

PREGUNTAS

1. ¿Qué es el *Phthirium Pubis*, Ladillas o Pediculosis palpebral?
2. ¿Hacemos cualquier otro tipo de prueba para completar la exploración?
3. ¿Adaptamos lentes de contacto o por ser una paciente de corta edad aconsejamos que vuelva cuando sea algo mayor?
4. Ante el hallazgo de tales parásitos en las pestañas, ¿cómo actuamos?
 - Denunciamos el caso, ¿por qué?, ¿cómo?, ¿hablamos con los padres?
 - Proponemos medidas higiénicas, ¿cuáles?

- Adaptamos unas lentes sin más...
5. ¿Cuál sería el tratamiento de la infección parasitaria?
 6. ¿Qué medidas higiénicas debemos realizar en los aparatos del gabinete utilizados para evitar el contagio de un próximo paciente?
 7. ¿Cuál es el astigmatismo corneal?
 8. ¿Qué tipo de lente de contacto crees que es el más conveniente?, ¿Qué reemplazo?, ¿Qué tipo de uso recomiendas para esta lente?, define los parámetros de ambas lentes: Potencia, Radio, Diámetro.
 9. ¿Una vez adaptadas las lentes, cuando fijas una próxima revisión?

BIBLIOGRAFÍA

1. López García JS, Garcia Lozano I, Martínez Garchitorena J. Phthiriasis Parpebral: Diagnóstico y tratamiento. Arch Soc Esp Oftalmol 78; 7, 2003.
2. Martín Herranz R. Contactología Aplicada. Imagen y Comunicación Multimedia S.L. (ICM). 2005.
3. Milton M. Hom, Adrian S. Bruce. Manual de prescripción y adaptación de lentes de contacto. 3ª Ed. Elsevier Masson, 2007.
4. Nathan Efron. Complicaciones de las lentes de contacto. 2ª Ed. Elsevier. 2005.
5. Saona Santos CL. Contactología Clínica. 2ª Ed. Masson, 2001.
6. Yi JW, Li L, Luo DW. Phthiriasis palpebrarum misdiagnosed as allergic blepharoconjunctivitis in a 6-year-old girl. Nigerian Journal of Clinical Practice. Vol17. Issue 4, 2014.
7. Yoon KC, Park HY, Seo MS, Park YG. Mechanical Treatment of Phthiriasis Palpebrarum. Korean J. Ophthalmol. Vol. 17: 71-73, 2003.

SOLUCIÓN

1. Definición: *Phthirus pubis* son insectos de 6 patas que infectan las zonas con vello del pubis, aunque también pueden afectar otras zonas como el vello axilar, cejas y pestañas.

Causa: es más frecuente en adolescentes y es contagiado en las relaciones sexuales aunque podría también contagiarse por la ropa contaminada.

Factores de riesgo:

- Adolescencia con vida sexual activa

- Contacto con persona infectada
- Parejas sexuales múltiples
- Compartir ropa interior o cama con alguien infectado

Síntomas: principalmente picor o prurito que provoca una blefaritis pruriginosa asociada con una conjuntivitis folicular y frecuente linfadenopatía preauricular. Puede haber también una queratitis y sobreinfección bacteriana. La saliva, que el piojo deposita en la herida, y sus heces inducen una reacción de hipersensibilidad dérmica inflamatoria que produce una lesión azulada. Puede haber lesiones por el rascado o debido a las picaduras por parte de los piojos provocando infecciones de la piel del párpado.

Diagnóstico: La exploración de las zonas comprometidas ponen en evidencia las liendres (huevos ovalados color gris claro) adheridas a los tallos del vello y los piojos adultos en el borde del párpado de apariencia transparente. Además se pueden ver las lesiones de rascado. Vistos bajo el microscopio estos piojos tienen la forma muy similar a los cangrejos. Ante una phthiriasis palpebral hemos de investigar la más que probable existencia de piojos en otras localizaciones. En todas ellas el prurito, lesiones por rascado, máculas cerúleas y restos fecales del piojo son importantes en el diagnóstico.

2. Al tratarse de una menor y ante la posibilidad de que pueda ser un caso de abuso sexual vemos como mejor opción llamar al teléfono 116 donde nos toman tanto nuestros datos como los de nuestra paciente y nos indican todos los pasos a seguir. Además decidimos denunciar el caso poniéndolo en conocimiento de su médico de familia/pediatra concertando una cita con él. Desechamos la posibilidad de hacerlo mediante carta cerrada que haríamos llegar a través de la madre porque nunca sabríamos si realmente se la ha entregado o no. Explicaremos que tras exploración en biomicroscopio sabemos de la presencia de *Phthirus pubis* en ambos ojos la cual debe ser tratada y denunciada en los servicios sociales del centro.

3. Explicamos a su madre la presencia de este parásito en las pestañas de su hija y pedimos que la lleve a su oftalmólogo y pediatra para que lo traten. Así mismo le decimos que una vez haya sido eliminado este problema de salud y le den el alta, vuelva para valorar la adaptación de las lentes de contacto.

4. Ante un paciente con phthiriasis palpebral hemos de investigar la más que probable afectación sistémica. Por lo tanto el tratamiento no debe ser local si no global, incluyendo sus ropas, objetos personales y su entorno. Hemos de investigar y tratar otras enfermedades de transmisión sexual que frecuentemente asocian, así como estudiar a los familiares y contactos sexuales de los pacientes. En tratamientos oculares, la pomada que contiene óxido amarillo de mercurio y de permetrina que son bastante eficaces y no muy tóxicos.

Debido a la dificultad para eliminar el *Phthirus pubis* y evitando provocar efectos adversos en la conjuntiva (irritación, inflamación...) potenciando los síntomas que ya hemos observado, similares a los de una blefarconjuntivitis. Para el tratamiento derivamos al oftalmólogo que realizó la extracción mecánica de todos los piojos y de las liendres. Quedaron pequeñas lesiones en el borde del párpado y una querato-conjuntivitis residual que fue tratada con pomada y colirio de antibiótico (norfloxacino) para prevenir sobreinfecciones. Asimismo lo derivamos a su Pediatra que descartó infecciones en otras partes del cuerpo y las trató profilácticamente con champú de malathion (Filvit®). Se aconsejó la desinfección de todas las ropas, incluso de cama de la niña. Por las posible implicaciones legales se confirmó el diagnóstico de *Phthirus pubis* mediante examen microbiológico. Asimismo se revisaron medicamente aquellos familiares y personas que tuvieron un contacto más cercano con la paciente.

5. El tratamiento de elección será la extracción directa del piojo. Lo cual se realiza mediante pinzas y lámpara de hendidura. Cuando tratamos de extraer el piojo, éste permanece fuertemente adherido a la pestaña, siendo necesario en ocasiones arrancar la pestaña para poder eliminarlo. Si no se pueden extraer, por ejemplo en niños, se pueden aplicar tratamientos tópicos a base de insecticidas.

Presentación: diferentes aplicaciones. La loción aporta altas concentraciones en una sola aplicación y aquellas en vehículos alcohólicos suelen ser más eficaces que las acuosas pero más tóxicas para el ojo. Los más utilizados son:

Agentes anticolinesterasa. El parathion y sobre todo el malathion (Prioderm®, Filvit®) muy eficaz tanto frente a piojos como liendres en una sola aplicación. Se ha utilizado en champú acuoso al 1% aplicado sobre el margen palpebral con algodón durante cinco minutos, repitiendo la aplicación 10 días después. En 10 minutos de exposición mata al 100% de los piojos y al 95% de las liendres. No debe utilizarse en menores de 6 años.

Permetrina. La pomada de permetrina al 5% (Busvine®). Es menos tóxico que las piretrinas y otros insecticidas para tratamientos tópicos cerca del ojo. Posee baja toxicidad y no se degrada en contacto con el agua. Actúa sobre las membranas celulares de las células nerviosas provocando parálisis y muerte del piojo. Actúa contra las liendres. Hay preparados en forma de loción, crema, champú y solución alcohólica al 1,5% (Piretrina 1,5 OTCR) y al 1% (Nix®, Kife P® y Quellada®). Existe también la preparación en polvos para el tratamiento de las ropas.

Ivermectina. La ivermectina (Estromectol®) es un agente antihelmíntico eficaz en la pediculosis. Actúa por bloqueo químico en las transmisiones sinápticas que utilizan glutamato o GABA como neurotransmisor. Se puede utilizar por vía oral (una sola dosis de 200 microgramos/kg de peso repetida 7 días después) o en forma de champú o loción. Activa

frente a adultos y larvas pero no tiene acción ovicida. Se ha de emplear con cuidado en niños inferiores a 15 kg de peso y en embarazadas, así como en pacientes ancianos.

Óxido amarillo de mercurio. Muy utilizado en el tratamiento de la phthiriasis palpebral. Se presenta en pomada al 1% que se aplica sobre el párpado unos minutos, dos veces al día y luego se lava. No tiene efecto ovicida por lo que se ha de mantener al menos durante 14 días. Presenta efectos adversos como irritación, conjuntivitis, fotofobia, visión borrosa, quemazón y epífora. En general es bastante eficaz habiéndose empleado con seguridad en niños.

Otros tratamientos son la aplicación de frío o de laser de Argon sobre el insecto, siendo eficaz. Lo único es que el paciente debe ser colaborador.

6. Para evitar posteriores contagios desinfectamos con alcohol los aparatos utilizados en el gabinete.

7. El astigmatismo corneal es de 1 dioptría en ambos ojos.

8. Recomendaríamos una lente de contacto blanda de hidrogel, diaria, que usará sólo algunos días de forma esporádica:

OD: Potencia: -2.75D Diámetro: 14mm Radio: 8.5mm

OI: Potencia: -2.75 -1.75 x 15° Diámetro: 14mm Radio: 8.5mm

9. En este caso se hace mucho más evidente la necesidad de mantener un seguimiento para evitar el uso de lentes de contacto en presencia de ningún tipo de patología o lesión ocular. Recomendaríamos revisiones periódicas cada 3 meses.

Índice de asignaturas

Atención Farmacéutica y Medicamentos y Práctica Sanitaria	62, 68, 112, 158
Biofarmacia y Farmacocinética	22, 68, 77
Bioquímica del Envejecimiento	10, 29, 58
Bioquímica y Biología Molecular I	10, 45, 112, 124
Bioquímica y Biología Molecular II	45, 95, 112, 124
Bioquímica Clínica y Patología Molecular Humana	10, 16, 82, 112, 124
Biotecnología Farmacéutica	106, 143
Botánica Farmacéutica	1, 150
Consulta de Contactología. Casos Clínicos Especiales	169, 174, 179
Contactología I	169, 174, 179
Contactología II	169, 174, 179
Farmacología General y Ocular	174, 179
Farmacología y Farmacoterapia I	39, 45, 112
Farmacología y Farmacoterapia II	68, 112, 158
Farmacología y Farmacoterapia III y Farmacia Clínica	77
Fauna y Salud	45
Fisicoquímica	22, 95, 132
Fisiología en la Promoción de la Salud	95, 132
Fisiología Humana I	16, 124, 132
Fisiología Humana II	16, 95, 124, 132, 143
Fisiopatología	16, 22, 68, 77, 95, 124, 132, 143, 158
Laboratorio de Farmacia	62
Legislación y Gestión y Planificación Farmacéutica	16, 62, 89
Microbiología	45
Nutrición y Bromatología	29, 39, 52, 82, 89, 95, 112, 137
Nutrición, Dietética y Dietoterapia	95, 112

Óptica Fisiológica	169, 179
Parasitología	45, 89
Patología del Sistema Visual	169, 174, 179
Química Farmacéutica I	22, 29, 150
Química Farmacéutica II	22
Salud Pública	29, 58, 158
Sanidad Ambiental	1, 52, 137
Tecnología Farmacéutica I	10, 22, 106
Tecnología Farmacéutica II	22, 143

Índice de autores

Álvarez de Sotomayor Paz, María	68
Álvarez Fuentes, Josefa	22
Ariza Astolfi, Concepción	89
Asencio Álvarez, Julio	158
Ballesteros Magaña, Juan José	158
Bautista Palomas, Juan D.	106, 143
Bautista Llamas, María José	169, 174, 179
Béjar Prado, Luis María	29, 58
Benito Hernández, Elena María	22, 29
Callejón Fernández, Raquel María	39, 95
Callejón Fernández, Rocío	45, 112
Cano Rodríguez, Mercedes	68, 77
Casas Delgado, Marta	143
Castaño Navarro, Angélica	82, 124
Caviedes Formento, Miguel Ángel	106
Cutillas Barrios, Cristina	45
De Rojas Álvarez, Manuel	45
Durán Lobato, M. Matilde	143
Escudero Gilete, María Luisa	82, 89, 137
Espinosa Oliva, Ana	95, 106
Ferrero Rodríguez, Carmen	10
García Romera, Marta	169, 174, 179
Giráldez Pérez, Rosa	22, 95, 132
González-Miret Martín, María Lourdes	52, 137
Grueso Molina, Elia	22, 95, 132
Heredia Mira, Francisco José	52, 89
Herrera Carmona, Antonio José	10

Iglesias Guerra, Fernando	150
Marín López, Juan José	1, 52, 137
Márquez de Aracena del Cid, Rafael	169, 179
Martín Banderas, Lucía	106
Martínez de Pablos, Rocío	10, 16, 29, 58
Mate Barrero, Alfonso	16, 124
Meléndez Martínez, Antonio Jesús	82, 95
Millán Jiménez, Mónica	68, 77
Monedero Perales, María del Carmen	62, 77
Morales Gómez, Lourdes	29, 82
Morales González, Julia	1, 150
Muñoz Fernández, Purificación	16, 62
Peral Rubio, María José	143
Pérez Guerrero, Concepción	112
Ramos Carrillo, Antonio	16, 62, 89
Revilla Torres, Elisa	124
Ruiz de la Haba, Rafael	143
Sánchez-Porro Álvarez, Cristina	45
Santa María Pérez, Consuelo	112
Sousa Martín, Arturo	1, 150
Úbeda Ontiveros, José Manuel	89
Vega Holm, Margarita	29, 150
Vega Pérez, José Manuel	22
Venero Recio, José Luis	10, 45
Ventosa Ucero, Antonio	106
Vicario Romero, Isabel	82, 89, 112, 137
Villegas Lama, Isabel	39, 45, 112



Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla

