

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

## 46-TDAH

El otro día escuché una original y didáctica charla sobre el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en niños (TDAH). La impartió la doctora Katya Rubin (Instituto de Neuropsiquiatría de Londres) en la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME). Se refirió a la medicación estimulante central (metilfenidato, desmetilfenidato, anfetamina, lisdexanfetamina), que funciona en el 70% de los casos, y luego se centró en su trabajo sobre neuroterapias (neurofeedback, estimulación cerebral y estimulación del trigémino). Las preguntas de estudio se centrarán en el tema farmacoterápico.

### Preguntas de estudio

46.1. Las catecolaminas están patogénicamente implicadas en el TDAH; de ahí que los fármacos estimulantes centrales sean eficaces en su tratamiento. (V)

Es cierto; aunque parezca paradójico, la anfetamina y algunos de sus derivados son eficaces en niños con TDAH.

46.2. El metilfenidato, sin embargo, es el fármaco de elección en el tratamiento inicial. (V)

Pues sí, es cierto ya que los ensayos clínicos demuestran que hasta el 70% de los niños responden a este fármaco.

46.3. La dosis inicial de 5 mg de metilfenidato, en el desayuno y la comida, debe mantenerse indefinidamente. (F)

No es así, ya que esta dosis puede incrementarse gradualmente, según la respuesta del niño, hasta un máximo de 60 mg/día.

46.4. La larga vida media del metilfenidato permite su administración una sola vez al día. (F)

Es falsa porque su T<sub>1/2</sub> es corta y por ello se requieren al menos dos dosis al día.

46.5. El desarrollo de preparados de liberación sostenida de metilfenidato, dextroanfetamina y anfetamina permite el tratamiento con uno de estos fármacos con una sola administración diaria. (V)

Así, es; ello favorece la adherencia al tratamiento y un mejor control de los síntomas del TDAH.

## 47-Una interacción farmacológica clínicamente relevante

Relato aquí una curiosa interacción entre fármacos que presentó el doctor Carlos Blas, del Servicio de Hematología del Hospital Universitario La Princesa, en la Sesión Clínica General de los viernes. La tal interacción aconteció en una mujer de 24 años de edad, periodista de profesión, y la comentaba en mi editorial de la revista "Farmacoterapia", volumen 15, p 4/116 de 1998.

La enferma padecía leucemia aguda linfoblástica y tras la debida inmunosupresión, se le practicó un trasplante alógeno de médula ósea. Tres semanas después se presentó un cuadro de grave neutropenia y shock séptico con infiltrados nodulares en ambos pulmones. Se sospechó que el cuadro era compatible con una aspergilosis invasiva y la paciente se trató con anfotericina B iv, 0,5-1 mg/kg/día. El shock se trató con aminas simpaticomiméticas y la neutropenia con factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Para complicar aún más el estado de la periodista, una semana después sufrió una crisis convulsiva tónico-clónica. La TAC reveló un absceso en formación en lóbulo parietal derecho, que confirmó el diagnóstico de aspergiloma con hifas tabicadas, que se drenó quirúrgicamente. Las convulsiones se trataron con fenobarbital y fenitoína; se le dio el alta con esta medicación a la que se añadió itraconazol.

### Preguntas de estudio

47.1. *La fenitoína reduce los niveles plasmáticos de itraconazol, disminuyendo así su eficacia antifúngica (V)*

Es cierto. La fenitoína se metaboliza en hígado e induce las enzimas del citocromo P450; ello conlleva un mayor metabolismo hepático del itraconazol y la consiguiente reducción de sus niveles plasmáticos.

47.2 *El fenobarbital, sin embargo, no induce las enzimas microsomaes hepáticas y, por tanto, no afecta el metabolismo de otros fármacos. (F)*

No es verdad. El fenobarbital posee una semivida plasmática larga (50-120 horas) y posee gran capacidad para inducir las enzimas hepáticas.

47.3. *Cuando se la dio de alta, la paciente continuó año y medio tomando fenobarbital y fenitoína, una prescripción médica correcta. (F)*

Es falsa. Por dos razones fundamentales. La primera se relaciona con el hecho de que el aspergiloma en el lóbulo parietal se drenara; ello, seguramente, habría terminado con la causa de las convulsiones. Por otra parte, no es adecuado prescribir una medicación con una farmacocinética tan compleja, durante tan largo tiempo. Probablemente, la paciente no estaba curada de su aspergilosis ya que 3 años después del alta continuaba con nódulos pulmonares y catarros frecuentes. Es probable, por tanto, que el itraconazol perdiera su eficacia por la interacción antes mencionada.

47.4. *El médico podría haber recurrido a otra medicación anticonvulsivante, con una menor capacidad para inducir las enzimas microsomaes hepáticas. (V)*

En efecto; en 1998 ya estaban disponibles otros fármacos antiepilépticos tipo lamotrigina, gabapentina, ácido valproico o felbamato, que producen una menor inducción de los enzimas microsomaes hepáticos.

47.5. *Puede recurrirse también a la medicación coadyuvante, asociada a la morfina. (V)*

Es verdad. Los antidepresivos tricíclicos tipo amitriptilina y desipramina, o los antiepilépticos gabapentina o pregabalin, contribuyen a controlar más eficazmente el dolor de las metástasis óseas.

## 48-Paciente mal digitalizada

Una mujer de 37 años y 57 kg de peso ingresa en el Hospital Universitario de La Princesa con un cuadro de anorexia, disnea y edema de miembros inferiores. Su presión arterial es de 190/110 mmHg y el ECG muestra extrasístoles ventriculares. La paciente está tomando digital por lo que el internista infiere que se trata de un cuadro típico de intoxicación digitálica en una cardiopatía descompensada. Ya que sus niveles plasmáticos de digoxina eran de 5 ng/mL, el médico prescribe reposo, régimen dietético hiposódico y suprime el digitálico; pero al cabo de 1 semana la paciente no mejora.

Una consulta con el médico de cabecera aclara que la paciente estaba tomando digitoxina y no digoxina. El hecho de que el laboratorio detectara en sangre digoxina se explica porque la digitoxina se metaboliza a digoxina. Un segundo análisis concluye que, a la semana del ingreso, la paciente tiene niveles plasmáticos de digitoxina muy elevados, 40 ng/mL, que caen en el rango tóxico. Y es que la vida media de la digitoxina en plasma es de 1 semana, por lo que su eliminación va a ser muy lenta y por tanto, también va a ser lenta la recuperación de la paciente. Tres semanas después, su apetito había mejorado, los edemas habían desaparecido y la disnea también se había mitigado. Se le da el alta con una dosis de mantenimiento de 0.25 mg/día de digoxina, 80 mg de furosemida en días alternos y enalapril a 10 mg/día.

[Nota: este caso clínico lo comenté en la revista Noticias Médicas, en marzo de 1991].

### Preguntas de estudio

48.1. *La digital aumenta la fuerza de contracción del corazón y el gasto cardíaco por inhibir la bomba de sodio del sarcolema (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa). (V)*

Es cierto. Tal inhibición aumenta la disponibilidad de calcio que lleva a una contracción cardíaca más eficaz.

48.2. *Si la paciente estaba siendo tratada con digitoxina, no debería haberse detectado digoxina en sangre. (F)*

Es falsa porque la digitoxina se metaboliza en parte a digoxina.

48.3. *Los síntomas típicos de una intoxicación digitálica son anorexia, disnea y edema de miembros inferiores. (V)*

Es cierta. Son síntomas asociados a una descompensación cardíaca en una paciente que sufre una insuficiencia cardíaca congestiva.

48.4. *La digoxina es más manejable que la digitoxina porque posee una vida media plasmática más prolongada que esta última. (F)*

Todo lo contrario. La vida media de la digoxina es de 24 h y la de digitoxina es de 1 semana. La primera es, pues, más manejable.

48.5. *Hoy (2021) la digital, dado su estrecho rango terapéutico, se utiliza poco en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. (V)*

Es cierta. Los ensayos clínicos demuestran que los vasodilatadores arteriales y venosos y los beta-bloqueantes vasodilatadores prolongan la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ello, han relegado a segundo plano a los digitálicos.

## 49-Fármacos para el TDAH

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se diagnostica en edades infanto-juveniles. Cursa con inatención (descuido, dificultad para organizar y seguir tareas, distracción ante el mínimo estímulo), hiperactividad (inquietud excesiva y habla en exceso) e impulsividad (no guarda el turno, interrumpe). Es importante diagnosticarlo y tratarlo para mitigar su impacto negativo en el ámbito académico/ocupacional y social del individuo. Los métodos conductuales y el tratamiento farmacológico son los procedimientos terapéuticos de los que se dispone más experiencia.

Los fármacos disponibles se agrupan en psicoestimulantes y no psicoestimulantes. Entre los primeros se encuentran las clásicas anfetaminas (lisdexanfetamina, modafinilo) y el derivado metilfenidato. Entre los segundos destacan la atomoxetina, clonidina y guanfacina. (Ver E.Fuster y M. Pardo, Act Farma Terap. 2021; 19(3) 178-181).

### Preguntas de estudio

49.1. *Las anfetaminas constituyen la primera línea de tratamiento del TDAH. (F)*

No es cierto; poseen importantes efectos adversos por lo que se reservan para una segunda línea de tratamiento.

49.2. *El metilfenidato constituye la primera indicación del TDAH en niños. (V)*

Es así, ya que, aunque posee una estructura molecular parecida a anfetaminas, genera menores reacciones adversas.

49.3. *Las varias formulaciones galénicas disponibles de metilfenidato permiten pautar el medicamento con más flexibilidad, facilitando así la adhesión al tratamiento. (V)*

Es cierto. Los efectos de la forma de liberación inmediata duran 4 horas y puede pautarse 3 veces al día. Por otra parte, el metilfenidato de liberación prolongada prolonga su acción hasta las 8 horas, y puede pautarse 1 ó 2 veces al día. Finalmente, la formulación OROS de liberación prolongada extiende la duración del tratamiento a las 12 horas y suele pautarse una sola vez al día.

49.4. *Entre los fármacos no psicoestimulantes se encuentra la atomoxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina. (F)*

En realidad, la atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina en las neuronas noradrenérgicas.

49.5. *La clonidina y guanfacina son agonistas de los receptores adrenérgicos alfa, indicados como primera línea de tratamiento del TDAH. (F)*

Existe evidencia que prueba la eficacia de esta medicación en el tratamiento del TDAH. Son potentes antihipertensivos y por ello se reservan como alternativa para los niños y adolescentes resistentes al tratamiento con psicoestimulantes.

## 50-Dolor irruptivo y fentanilo

El dolor crónico es más frecuente en el cáncer, aunque también acontece en el dolor crónico que acompaña otras enfermedades, por ejemplo la artrosis. En ambos casos se denomina dolor irruptivo a episodios de exacerbación de inicio rápido (pico a los 3-15 minutos) y duración entre 1 minuto y 4 horas. Su intensidad puede ser de moderada a grave, interfiere con las actividades diarias y merma la calidad de vida.

En el tratamiento del dolor irruptivo son ineficaces los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol. Otro tanto acontece con los opioides menores tipo codeína o tramadol que además, presentan efectos adversos relevantes. Además de una alta potencia, el opioide ideal tendría que absorberse bien por vía transmucosa, poseer un inicio de acción rápido, una duración de acción corta y baja capacidad adictógena a las bajas dosis utilizadas. Las formulaciones de liberación rápida de morfina y oxicodona carecen de estas propiedades pues poseen un inicio lento de acción (35 minutos) y una duración de acción larga (5 horas), a lo que hay que añadir una elevada capacidad adictógena.

Por el contrario, el más potente fentanilo, que se administra vía transmucosa en el rango de microgramos, posee un rápido inicio de acción (5-10 minutos) y una breve duración de acción (1-2 horas). Debido a estas propiedades y las bajas dosis utilizadas, el fentanilo posee escasa capacidad adictógena, en comparación con la morfina y otros derivados, en el tratamiento del dolor irruptivo. (A.Cuomo et al., 2020, J Clin Med).

### Preguntas de estudio

50.1. *El dolor irruptivo es una exacerbación muy prolongada del dolor crónico. (F)*

Es falsa porque en realidad el dolor irruptivo suele durar poco.

50.2. *Los analgésicos menores tipo aspirina y derivados, son eficaces para tratar el dolor irruptivo. (F)*

También es falsa, pues son ineficaces.

50.3. *El patrón de los opioides, la morfina, en su formulación de liberación rápida, sería el fármaco ideal para tratar con seguridad el dolor irruptivo. (F)*

Pues va a ser que no. Su lento inicio de acción y su larga duración la hacen altamente adictógena.

50.4. *El opioide fentanilo, en su forma de liberación rápida (por ejemplo, sublingual) es actualmente el fármaco más utilizado. (V)*

Así es. Su rápida acción, la corta duración de la misma y su gran potencia analgésica (100 veces mayor que la de morfina) le han posicionado como un fármaco indicado en el tratamiento del dolor irruptivo.

50.5. *El dolor irruptivo de origen no canceroso, también responde al fentanilo de rápida liberación. (V)*

Es cierto, aunque esta indicación no se encuentra en la ficha técnica del producto. Sería conveniente hacer ensayos clínicos con fentanilo en pacientes con dolor crónico no oncológico que sufren episodios frecuentes de dolor irruptivo.