

TEMA 1.

PRINCIPIS GENERALS DE FARMACOLOGIA

- INTRODUCCIÓ
- TEMA 1.1. ASSAJOS CLÍNICS, FARMACOVIGILÀNCIA, NORMATIVA LEGAL DE LA UTILITZACIÓ DELS FÀRMACS PER L'ÒPTIC
- TEMA 1.2. FARMACOCINÈTICA
- TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS
ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS EN L'ULL
- TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

M^a Carmen González Mas
Grau en Òptica i Optometria

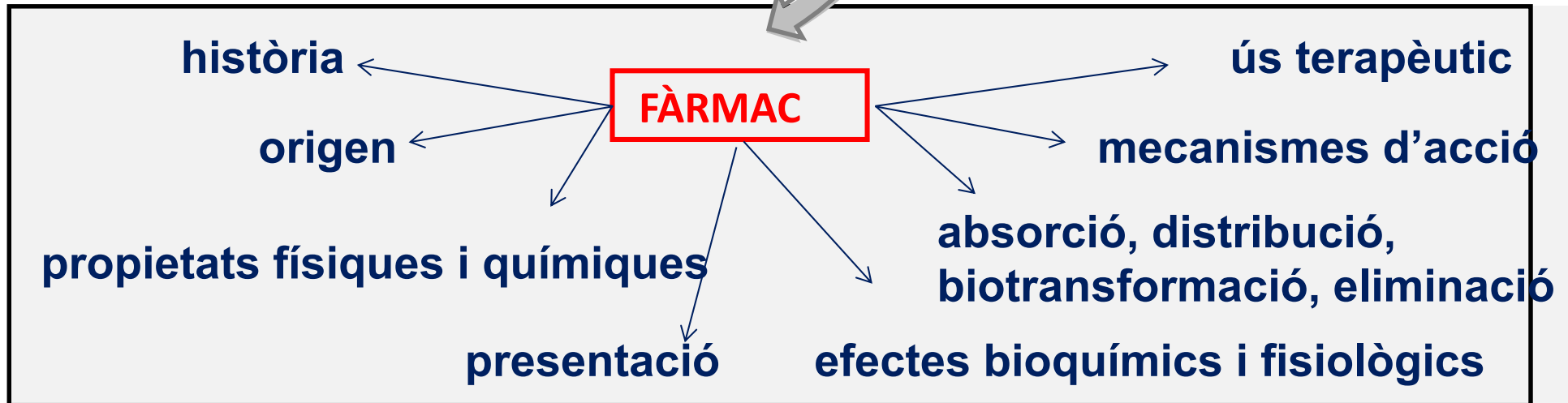
TEMA 1.

INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

- Definició de Farmacologia
- Conceptes:
 - fàrmac
 - medicament
 - principi actiu
 - especialitat farmacèutica
 - droga
- Breu introducció històrica
- Desenvolupament i objectius actuals
- Classificació de les ciències farmacològiques

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. DEFINICIÓ FARMACOLOGIA

La FARMACOLOGIA es pot definir com la ciència que estudia les accions i propietats dels fàrmacs en els organismes



Tot agent químic que modifica el protoplasma viu
(Goodman & Gilman)

La FARMACOLOGIA es pot definir com l'estudi de la manera en què les substàncies químiques modifiquen les funcions dels sistemes vius
(Rang & Dale, 2000)

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

- **FÀRMAC**
- **MEDICAMENT**
- **PRINCIPI ACTIU**
- **ESPECIALITAT FARMACÈUTICA**
- **DROGA**

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

FÀRMAC

"Qualsevol substància que ocasiona un canvi en la funció biològica mitjançant les seues accions químiques."

"Tota substància química capaç d'interactuar amb un organisme viu."

"Tota substància química que en interactuar amb organisme viu dona lloc a resposta (beneficiosa o tòxica)."

*"Quan un compost fa una cosa extraordinària a un sistema biològic, aquest compost entra en una classe de substàncies químiques d'elit i queda classificat com a **FÀRMAC**" (TP Kenakin, 1987)*

"Tota substància química utilitzada en el tractament, curació, prevenció o diagnosi d'una malaltia (o per a evitar que aparega un procés fisiològic no desitjat)."



TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

Reial decret legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris

<https://www.boe.es/boe/dias/2015/07/25/pdfs/BOE-A-2015-8343.pdf>

TÍTOL PRELIMINAR

Disposicions generals

Article 2. Definicions.

a) «**MEDICAMENT** d'ús humà»: Tota substància o combinació de substàncies que es presente com a posseïdora de propietats per al tractament o prevenció de malalties en éssers humans o que puga usar-se en éssers humans o administrar-se a éssers humans amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic.

b) «**PRINCIPI ACTIU**» o «**substància activa**»: Tota substància o mescla de substàncies destinades a la fabricació d'un medicament i que, en ser utilitzades en la seua producció, es converteixen en un component actiu d'aquest medicament destinat a exercir una acció farmacològica, immunològica o metabòlica amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques, o d'establir un diagnòstic.



TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris.

<http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554&lang=es>

Article 7. Medicaments legalment reconeguts.

1. Només seran medicaments els que s'enumeren a continuació:

- a) Els medicaments d'ús humà i d'ús veterinari elaborats industrialment o en la fabricació dels quals intervinga un procés industrial.
- b) Les fórmules magistrals.
- c) Els preparats oficials.
- d) Els medicaments especials previstos en aquesta Llei.

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

Fórmula magistral és un medicament preparat per un farmacèutic o sota la seua direcció, destinat a un pacient específic per a satisfer una prescripció mèdica. El metge prescriu les fórmules magistrals quan no existeix un medicament comercialitzat idoni per a la patologia del pacient; bé perquè no existeix la forma farmacèutica que es necessita, o la dosi no és l'adequada, o perquè l'excipient no és el que es necessita.

Preparat oficial és un medicament elaborat i garantit per un farmacèutic o sota la seua direcció, dispensat en la seua oficina de farmàcia, enumerat i descrit pel Formulari nacional, destinat a la seua entrega directa als malalts als quals proveeix la farmàcia. Poden dispensar-se amb recepta mèdica o sense, segons el principi actiu que continguen, i es poden elaborar per lots, anticipant-se a la demanda dels pacients.

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

- ESPECIALITAT FARMACÈUTICA:

Medicament de composició definida i de forma farmacèutica i dosificació determinades, preparat per al seu ús medicinal immediat, disposat i condicionat per a la seua dispensació

- Fàrmac / principi actiu

- Excipient



MEDICAMENT

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CONCEPTES BÀSICS

- DROGA

Segons l'OMS és un terme d'ús variat.

“En medicina es refereix a tota substància amb potencial per a prevenir o curar una malaltia o augmentar la salut física o mental, i en farmacologia com tota substància química que modifica els processos fisiològics i bioquímics dels teixits i els organismes (equivalent a fàrmac o medicament). Per això, una droga pot estar inclosa en la Farmacopea.

En el llenguatge col·loquial, el terme sol referir-se concretament a les substàncies psicoactives i, sovint, de manera encara més concreta, a les drogues il·legals (drogues d'abús).”

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. HISTÒRIA DE LA FARMACOLOGIA

- **S. XVIII**

Lind (1747), assaig clínic

W. Withering (1775)

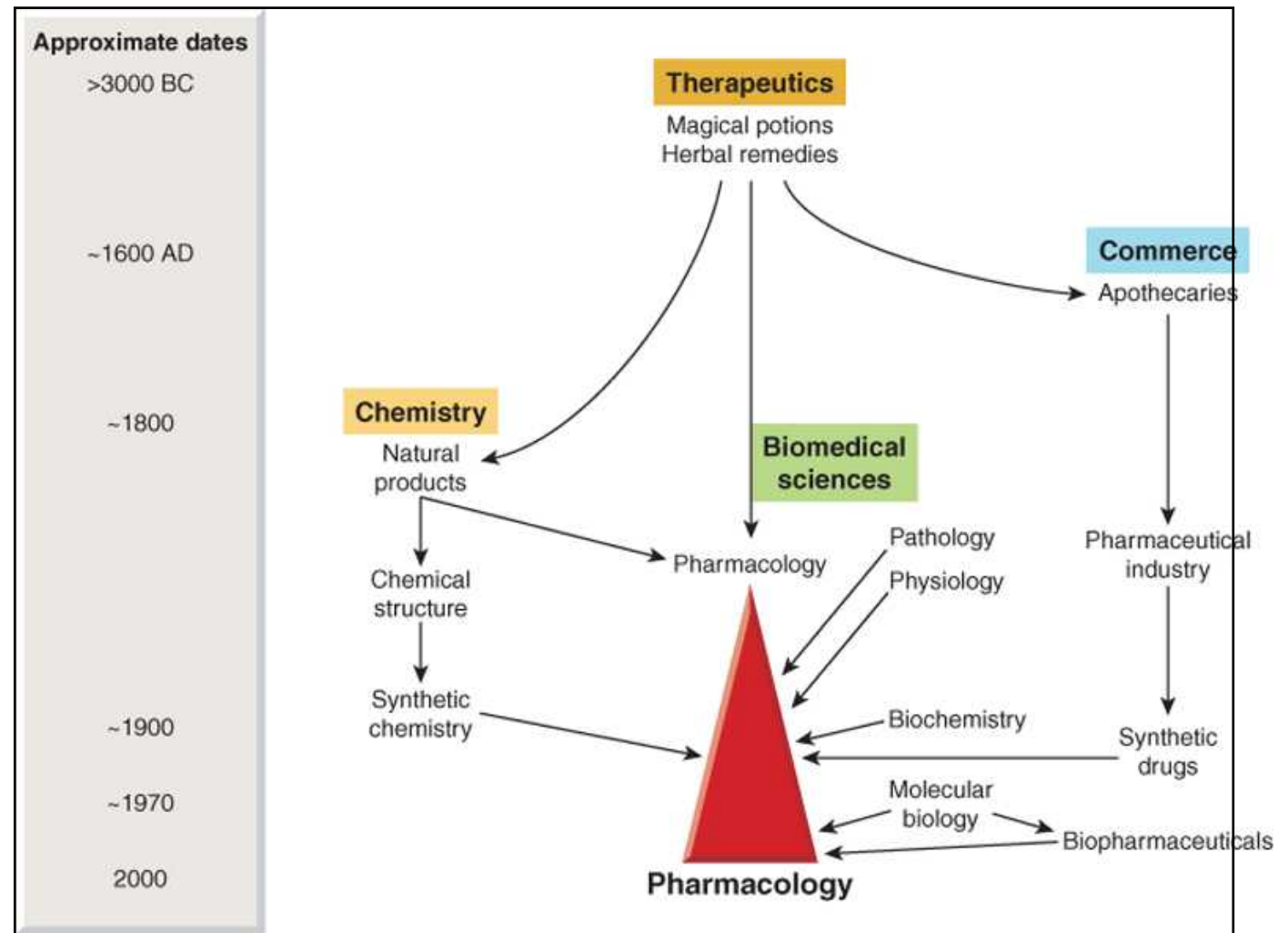
- **S. XIX** Farmacologia experimental

Magendie (1783-1855) i

Bernard (1813-1878)

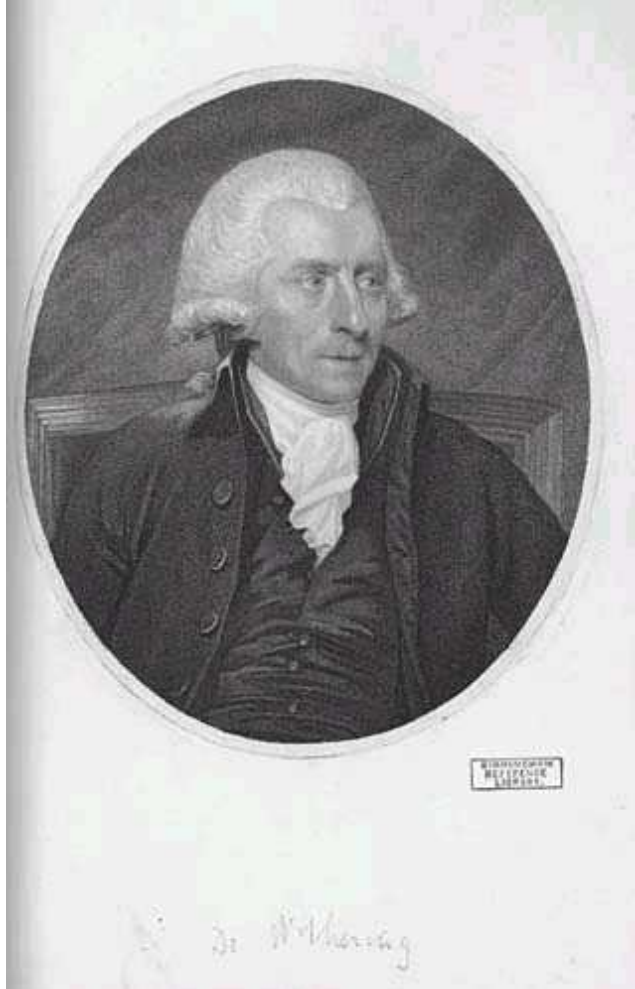
Buchheim (1847-Lab) i

Schmiedeberg (1834-1921)



TEMA 1. INTRODUCCIÓ. HISTÒRIA DE LA FARMACOLOGIA

- S. XVIII



Digitalis purpurea, D. lanata

William Withering

An account on the foxglove (1785)

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. HISTÒRIA DE LA FARMACOLOGIA

• Segle XIX Farmacologia experimental

ESCOLA FRANCESA:

Magendie (1783-1855) i Bernard (1813-1878)

ESCOLA ALEMANA:

Buchheim (1820-1879) i Schmiedeberg (1838-1921)

laboratori

Institut de Farmacologia (1847)

1a publicació científica de Farmacologia

Estableixen les bases de la farmacologia actual

Importància del mètode científic

Estudi de nombrosos principis actius i els seus mecanismes d'acció

Francois Magendie
(1783-1855)

Claude Bernard
(1813-1878)

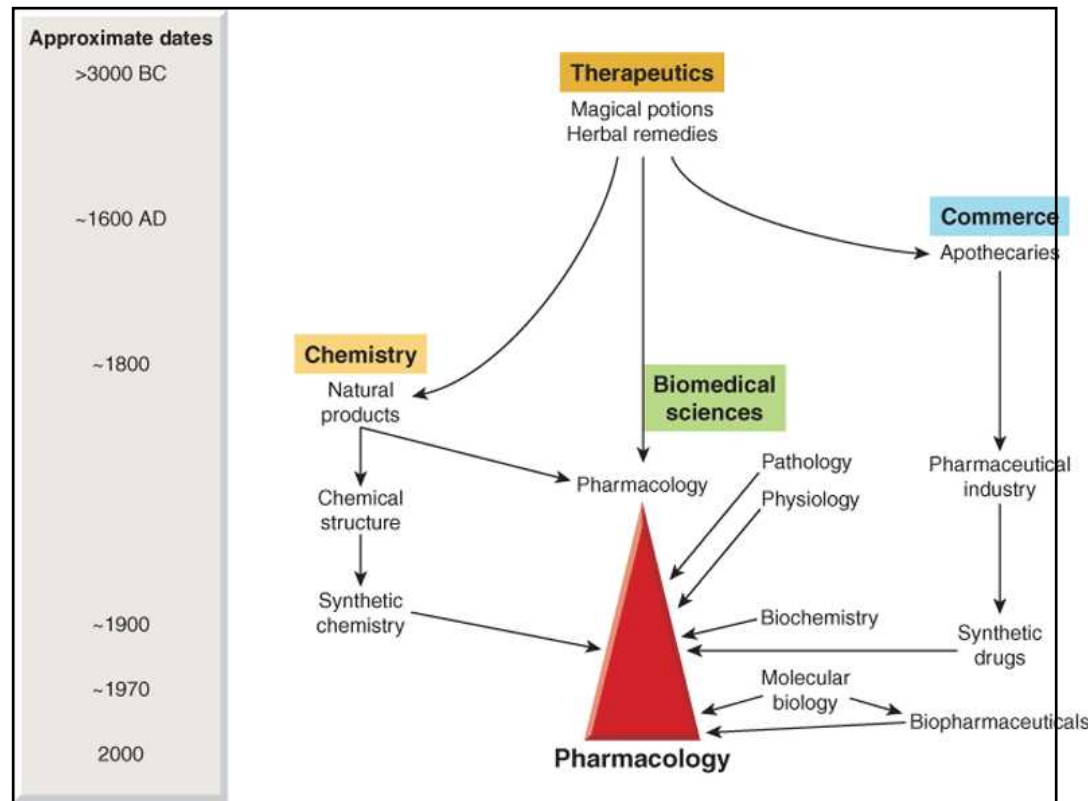
Efectes dels alcaloides, emetina, estricnina. Funció dels nervis motors i sensorials. Vivisecció.
Estudi de l'efecte curaritzant, cinètica dels fàrmacs.



Rudolf Buchheim
(1820-1879)

Oswald Schmiedeberg
(1838-1921)

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. HISTÒRIA DE LA FARMACOLOGIA



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Concepte de receptor/diana



John Newport Langley
(1852-1925)

• Segle XX Farmacologia clínica-terapèutica:

1905 Langley concepte receptors-diana 1909 Ehrlich, Salvarsan (sífilis)

1931 Concepte assaig clínic, Lancet 1935 Domagk, Sulfamides

1946 Bradford Hill: 1r assaig clínic controlat:

eficàcia de l'estreptomina en malalts de tuberculosi

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. HISTÒRIA DE LA FARMACOLOGIA

Segle XX: Indústria farmacèutica i fàrmacs sintètics.
Quimioteràpia antimicrobiana:
1908: Ehrlich preparà compostos arsenicals per a la sífilis. Producte 606: Salvarsan (arsfenamina)
Ajudant: Sahachiro Hata.

Premi
Nobel
1908



(1854-1915)

Premi Nobel 1939



Gerhard Domagk
(1895-1964)

Domagk: Demostrà l'activitat antibacteriana de les sulfamides, compostos de síntesi



Tractament de la sífilis mitjançant l'ús de mercuri en tines de sudoració utilitzades per Jean Fernel (1506-1568).

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. HISTÒRIA DE LA FARMACOLOGIA

Fleming, Chain i Florey

Penicil·lina



Sir Alexander Fleming
(1881-1955)

Ernst Boris Chain
(1906-1979)

Sir Howard Walter Florey
(1898-1968)

Premis Nobel de Medicina en 1945

"One sometimes
finds what one is
not looking for."

Alexander Fleming

Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!

FROM ORDINARY
MOLD—
*the Greatest Healing
Agent of this War!*

When the thousands killed in this war have returned to their homes, the greatest news story of World War II may well be the discovery and development — one of our greatest secrets to begin the story — of a weapon that will save lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on some far lonely front. Thousands of men will return home who otherwise would not have had a chance. Inevitably, more and more of this precious drug is now available for civilian use... As long as the lives of patients of every age.

A four year production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass-production, it can be produced in quantities, and the 20 million doses developed by the government is made possible, it is available in progressively increasing quantities, at progressively lower cost.

U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE: 1945 O-321111. Fourth Edition.
U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE: 1945 O-321111. Fourth Edition.

Produced by
PENICILLIN

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. DESENVOLUPAMENT I OBJECTIUS ACTUALS

SEGONA REVOLUCIÓ TERAPÈUTICA

- **Biotecnologia**
 - Proteïnes recombinants
 - Teràpies biològiques
- **Farmacologia molecular**
 - Noves dianes terapèutiques
- **Medicina individualitzada**

ÚS RACIONAL DEL MEDICAMENT

Consisteix en el fet que cada pacient prengui en el moment oportú, durant el període de temps necessari, en la dosi i forma farmacèutica adequada, el medicament que més convingui a la seua situació clínica al menor cost possible per a ell i per a la comunitat. (Organització Mundial de la Salut, 1985)

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. DESENVOLUPAMENT I OBJECTIUS ACTUALS

- **Biotecnologia:**

"Conjunt de tècniques que aprofiten transformacions bioquímiques produïdes per sistemes biològics o organismes vius per a millorar el rendiment de certs processos de transformació en els quals intervenen o per a la creació de substàncies noves mitjançant biosíntesi específica."

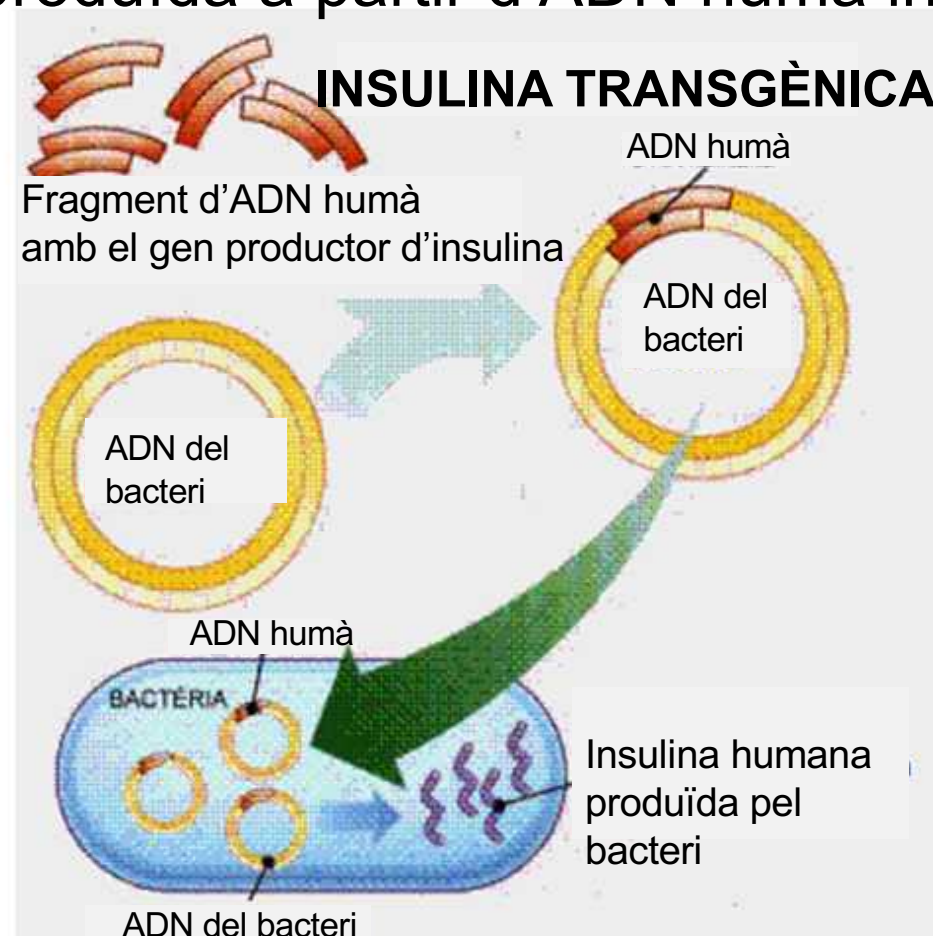
ORIGEN DELS "POTENCIALS" NOUS FÀRMACS:

- productes naturals
- síntesi química
- biotecnologia

TEMA 1. INTRODUCCIÓ. DESENVOLUPAMENT I OBJECTIUS ACTUALS

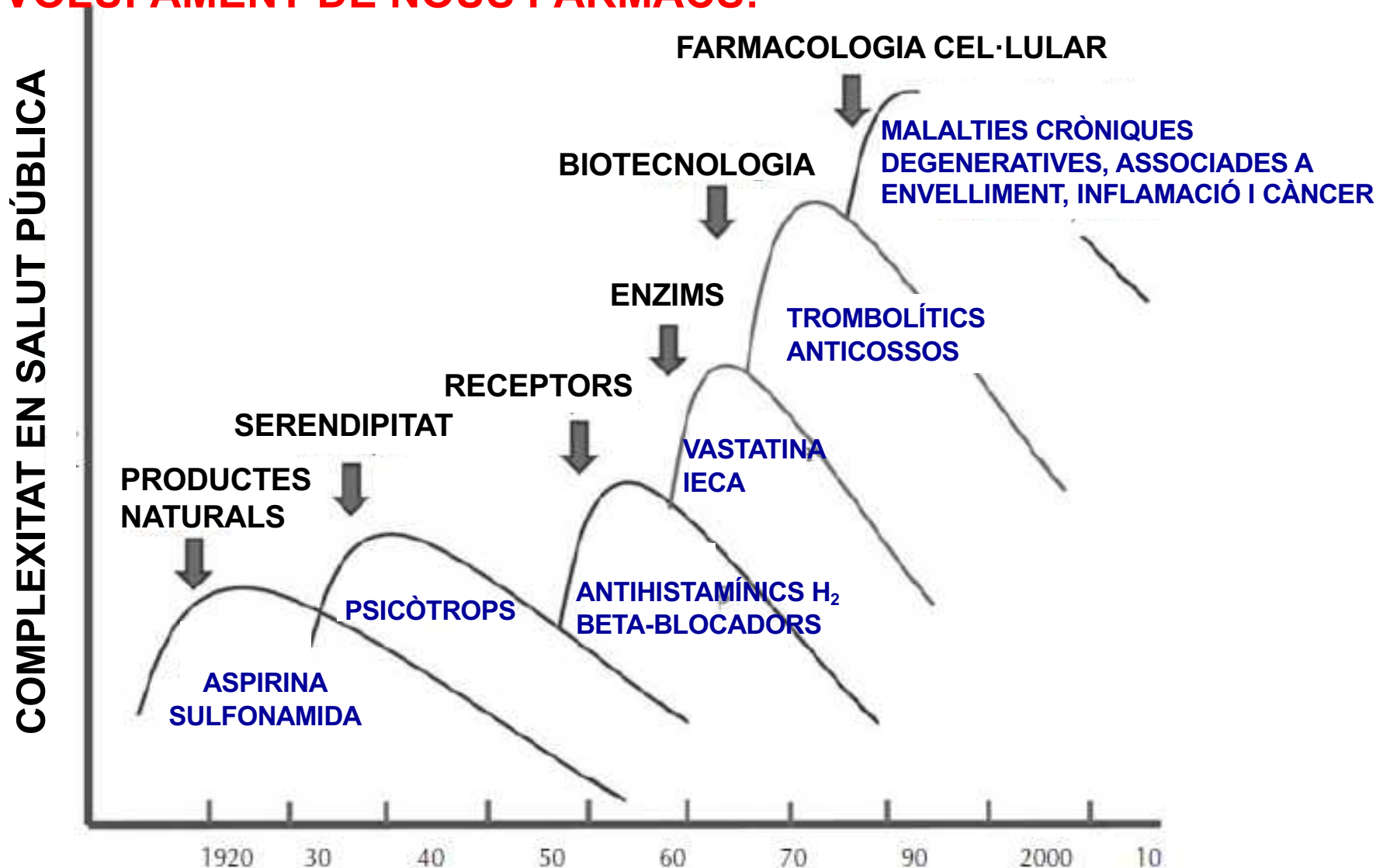
ENGINYERIA GENÈTICA

La Humulina va ser la primera insulina sintètica, comercialitzada en 1982 i produïda a partir d'ADN humà inserit en una cèl·lula hoste.

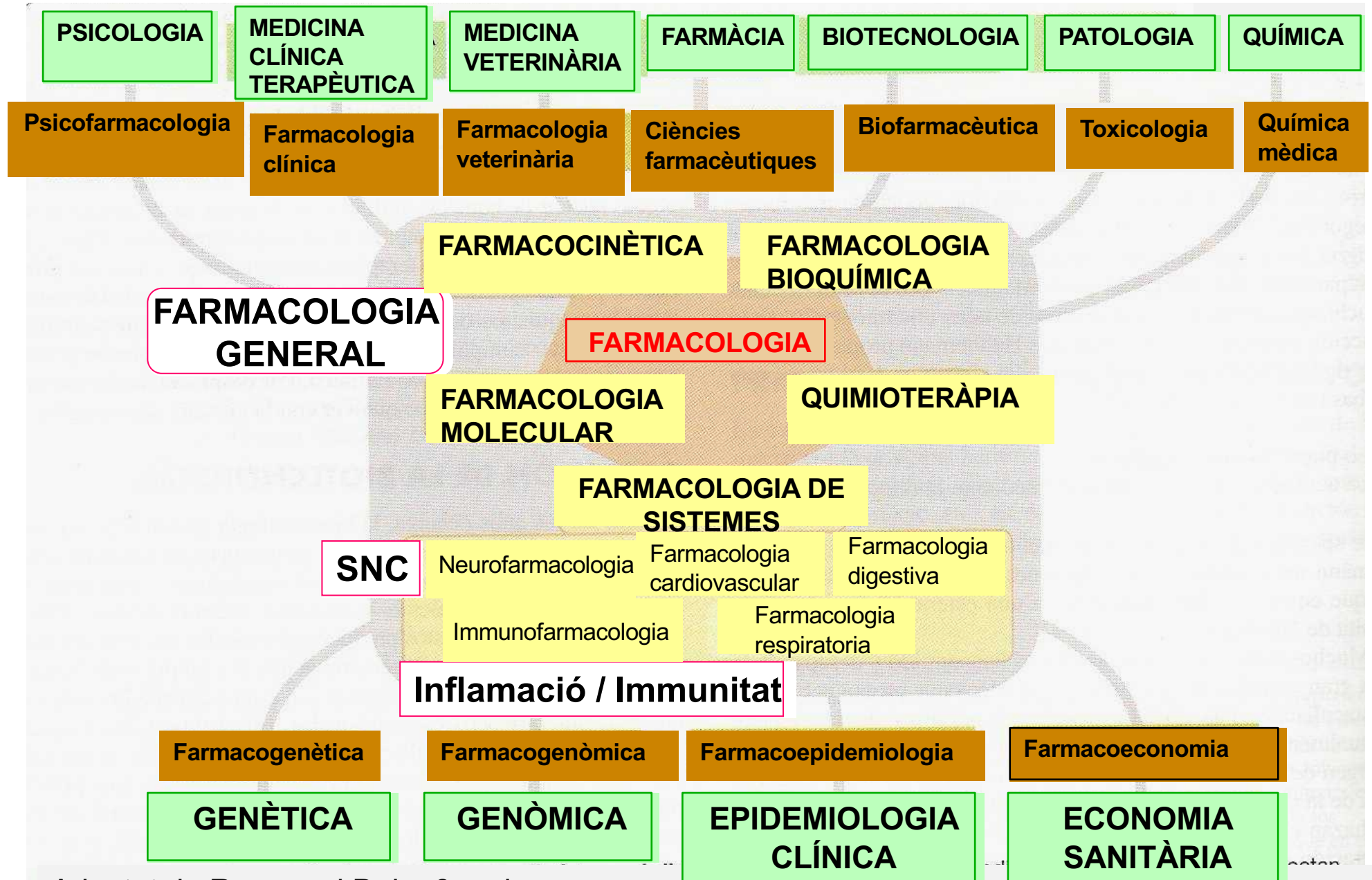


TEMA 1. INTRODUCCIÓ. DESENVOLUPAMENT I OBJECTIUS ACTUALS

DESENVOLUPAMENT DE NOUS FÀRMACS:



TEMA 1. INTRODUCCIÓ. CIÈNCIES FARMACOLÒGIQUES



Adaptat de Rang and Dale, 6a ed.

TEMA 1.1.

ASSAJOS CLÍNICS, FARMACOVIGILÀNCIA I NORMATIVA LEGAL DE LA UTILITZACIÓ DE FÀRMACS PER L'ÒPTIC

ASSAJOS PRECLÍNICS

✓ **Es realitzen en animals d'experimentació.**

Els models animals de malalties són molt útils per a poder descobrir nous productes terapèutics.

Els animals transgènics s'obtenen introduint mutacions en les cèl·lules germinals d'animals (normalment ratolins), i això permet introduir nous gens, inactivar gens existents o mutar-los.

La inserció o eliminació de determinats gens provoca a vegades canvis fenotípics que simulen la malaltia humana. Cada vegada s'utilitza més aquest mètode per a desenvolupar models de malalties en investigacions farmacològiques.

TEMA 1.1.

ASSAJOS CLÍNICS PER A NOUS FÀRMACS (EN ÉSSERS HUMANS)

✓ **Fase I o farmacologia en humans**

Objectiu → verificar la **SEGURETAT** del nou fàrmac en l'èsser humà i establir la dosi màxima tolerada. Assajos en persones sanes. Se sol fer en hospitals.

✓ **Fase II o estudis terapèutics exploratoris**

Objectiu → demostrar l'**EFICÀCIA** del nou fàrmac, establir indicacions, delimitar l'interval de dosis terapèutiques, verificar la **SEGURETAT** d'aquestes dosis i valorar la relació eficàcia-toxicitat. Assajos en pacient amb una malaltia molt concreta. Pocs pacients.

✓ **Fase III o estudis terapèutics confirmatoris (eficàcia comparada)**

Objectiu → verificar l'eficàcia i la seguretat del nou fàrmac, comparats amb un fàrmac patró: **EFICÀCIA COMPARATIVA**, interaccions, formulació galènica. Assajos en pacients amb diferents patologies, en un grup molt gran.

TEMA 1.1.

CONSIDERACIONS SOBRE ELS ASSAJOS CLÍNICS:

Per a evitar conclusions errònies d'un assaig clínic (per a evitar biaixos):

- ✓ Han de ser controlats. En aquests assajos sempre es compara el fàrmac nou amb un altre ja conegut, que serveix de control (si no hi ha tractament previ conegut, s'utilitza un placebo). Per tant, sempre hi ha d'haver un fàrmac o un placebo de control. Els pacients que prenen el producte control formen l'anomenat grup control.
- ✓ Han de ser aleatoris. La distribució de pacients entre el grup control i el grup del fàrmac nou ha de ser a l'atzar.
- ✓ Han de ser doblement cecs. Ni els sanitaris ni els mateixos pacients han de saber quin dels dos tractaments està prenent cada pacient de l'assaig.
- ✓ La probabilitat de conclusions errònies disminueix quan augmenta el nombre de pacients i el nombre de criteris valorats.
- ✓ Tots els assajos clínics han de ser autoritzats per un comitè ètic independent.

TEMA 1.1.

• ASSAJOS CLÍNICS (EN ÉSSERS HUMANS)

PRINCIPIS BÀSICS D'UN ASSAIG CLÍNIC (FASES I-III):

- Autonomia
- Justícia
- Beneficència
- No maleficència

Només es podrà realitzar un assaig clínic si:

1. Hi ha dades farmacològiques i toxicològiques suficients.
2. El plantejament científic és correcte.
3. És un avanç per a la salut de l'ésser humà.
4. Es ponderen riscos i beneficis.
5. No és obsolet o repetitiu.
6. Hi participen subjectes sans o malalts amb **consentiment informat.**

- **ASSAJOS CLÍNICS (EN ÉSSERS HUMANS)**

- ✓ **FASE IV o de postcomercialització (ús terapèutic)**

Objetiu → avaluació de l'eficàcia a llarg termini, avaluació de noves indicacions, nova dosificació, detecció de reaccions adverses, efectes teratogènics i interaccions:

ESTUDI EN CONDICIONS D'ÚS HABITUAL:

FARMACOVIGILÀNCIA.

Tots els professionals de la Salut tenen responsabilitat a aquest nivell, inclosos els òptics i optometristes.

TEMA 1.1.

FARMACOVIGILÀNCIA (FV)

És la ciència que s'ocupa de la detecció, avaluació i prevenció de les **REACCIONS ADVERSES DELS MEDICAMENTS (RAM)** i altres possibles problemes relacionats amb el seu ús.

PROCEDÈNCIA DE LA INFORMACIÓ:

- ✓ Notificació espontània o voluntària de sospites de RAM per part de professionals sanitaris (observacionals) i també dels pacients.
- ✓ Estudis de postautorització, que inclouen els estudis fàrmaco-epidemiològics.
- ✓ Bases de dades sanitàries informatitzades.
- ✓ Publicacions mèdiques i científiques (experimentals).
- ✓ Autoritats sanitàries nacionals o internacionals (AEMPS i AEM).

La FV inclou la notificació i registre de les RAM i proposa mesures de salut pública per a reduir la seua incidència. Són les mesures reguladores de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS).

FARMACOVIGILÀNCIA

S'ha de notificar:



- **Totes les RAM de medicaments sotmesos a un seguiment addicional** (seguiment particularment rigorós; aquests medicaments porten en el prospecte un triangle negre invertit). Són medicaments dels quals es disposa de menys informació que altres, encara que això no significa que siguin menys segurs. Normalment el seguiment és de 5 anys.

- **Reaccions GREUS** independentment si són conegudes o si el medicament està comercialitzat des de fa molt de temps:
 - Mortals.
 - Posen en perill la vida del paciente.
 - Produeixen seqüeles.
 - Provoquen ingrés hospitalari.
 - Provoquen baixa laboral o escolar.
 - Originen malformacions congènites o efectes irreversibles sobre el fetus o nounat.

- **Reaccions DESCONEGUES**

- **Interacció** amb altres fàrmacs o aliments

FARMACOVIGILÀNCIA

Com notificar:

- *En línia*: mitjançant el formulari electrònic a què es pot accedir en el següent enllaç: <https://www.notificaRAM.es>
- Mitjançant correu postal utilitzant la targeta groga del Centre de Farmacovigilància de la comunitat autònoma corresponent.

S'ha d'escriure necessàriament:

- El nom comercial del medicament
- Tots els medicaments que ha pres el pacient des de tres mesos abans de la RAM, inclosos els d'automedicació.

Pàgina web de l'AEMPS

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS

Cercar **Aceptar**

Segueix-nos: Imprimir Mapa Web Contactar Enllaços

L'AEMPS Medicaments d'ús humà Medicaments veterinaris Productes sanitaris Cosmètics i higiene Indústria

cima CIMA: Centre d'informació online de Medicaments de l'AEMPS

cima vet CIMA Vet: Centre d'Informació online de Medicaments Veterinaris de l'AEMPS

@ Seu Electrònica

@ Subscriu'is a les llistes de correu

L'AEMPS informa

PPSS 22/1/19 - Puesta en marcha de la plataforma online de los registros nacionales de marcapasos y desfibriladores implantables

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios junto con la Sociedad Española de Cardiología ponen en marcha la plataforma online "CardioDispositivos" para el mantenimiento de los registros nacionales de marcapasos y desfibriladores implantables (DAIs). Estos registros se utilizan para facilitar el control y vigilancia de estos productos, como herramienta a efectos de investigación y para la toma de decisiones en materia de salud, en beneficio de las personas portadoras de los mismos.

MUH 22/1/19 - Retirada de dos lotes del medicamento PecFent 400 microgramos

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de la retirada preventiva de los lotes 54303 17 y 54301 17 del medicamento PECFENT 400 microgramos/PULVERIZACIÓN, SOLUCIÓN PARA PULVERIZACIÓN NASAL.

Es necesario que los pacientes que dispongan de los mismos no los utilicen y acudan a su farmacia con el envase afectado para su reemplazo.

MUH 22/1/19 - Alerta Farmacéutica R_04/2019

PecFent 400 microgramos/pulverización, solución para pulverización nasal, 4 envases pulverizadores de 8 dosis. Retirada del mercado de todas las unidades distribuidas de los lotes 54303 17 y 54301 17 y devolución al laboratorio por los cauces habituales.

MVET 21/1/19 - Boletín trimestral de la AEMPS sobre Medicamentos veterinarios, octubre - diciembre 2018

Recoge nuevos medicamentos, cambios de especial interés en medicamentos ya autorizados y alertas.

MUH 16/1/19 - Retirada de lotes de irbesartán

Actualización de 17 de enero de 2019

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa de la retirada de lotes de medicamentos que contienen como principio activo irbesartán.

Las recomendaciones para la sustitución de los medicamentos son también de aplicación en este caso, pudiendo acudir los pacientes a la farmacia con el envase

Darrera informació

Notes informatives

Notes de seguretat

Alertes

Butlletins de l'AEMPS

Àrea de premsa

Circulars

Àrea de projectes en tramitació

Preguntes i respostes freqüents

Campanyes

Vigilància

Investigació clínica

Legislació

Publicacions

Presentació de l'AEMPS. ¿Qui som?

Organisme Notificat 0318 i Certificació 13485

Oficina de suport a la innovació i coneixement sobre medicaments

Registre espanyol d'estudis clínics

Notificació de sospites de reaccions adverses a medicaments d'ús humà

Proporciona informació de medicaments d'ús humà i productes sanitaris i les notes informatives/de seguretat, alertes, etc.

També es pot accedir directament a la informació de vigilància.

Per a la notificació de sospites de RAM s'hi pot accedir també directament.





Portada Productes sanitaris

- Implants actius
- Productes sanitaris
- Productes sanitaris per a diagnòstic in vitro
- Organisme Notificat 0318 i Certificació 13485
- Vigilància de productes sanitaris
- Investigacions clíniques amb productes sanitaris
- Notes informatives
- Notes de seguretat
- Alertes
- Circulars
- Butlletí trimestral de l'AEMPS sobre productes sanitaris i cosmètics
- Registres de productes sanitaris implantables

Inici | Productes sanitaris

Portada Productes sanitaris

Última actualització: 20/12/2018

 Implants actius	 Productes sanitaris de la Directiva 93/42/CEE	 Productes sanitaris per a diagnòstic in vitro
 Organisme Notificat 0318 i Certificació 13485	 Vigilància de productes sanitaris	 Investigacions clíniques amb productes sanitaris
 Notes informatives	 Notes de seguretat	 Alertes
 Circulars	 Butlletí trimestral de l'AEMPS sobre productes sanitaris i cosmètics	 Registres de productes sanitaris implantables

❖ Informen sobre medicaments o P.S. en mal estat, RAM de medicaments o P.S., o fins i tot obliguen a retirar-los. (per exemple, lents de contacte en mal estat, solucions per a lents de contacte que poden causar problemes, etc.).

Exemples:

The screenshot shows the AEMPS website interface. At the top, there is a navigation bar with the agency's name and logo, and a search bar. Below this is a secondary navigation bar with categories like 'Medicamentos d'ús humà', 'Medicaments veterinaris', 'Productes sanitaris', 'Cosmètics i higiene', and 'Indústria'. The main content area is titled 'Notas informativas de productos sanitarios / 2018'. On the left, there is a sidebar menu with options like 'Portada L'AEMPS informa', 'Darrera informació', and 'Notes informatives'. The main content area lists several categories: '[Todas las notas informativas]', 'Control del mercado', 'Productos falsificados', 'Mercado CE Falso', and 'Seguridad'. Below this is a table with columns for 'Publicación en Web', 'Categoría', and 'Título del documento'. The table lists three entries: one from 27/12/18 under 'Seguridad' regarding the withdrawal of certain kits, one from 19/12/18 under 'Control del Mercado' regarding the cessation of certain breast implants, and one from 17/12/18 under 'Seguridad' regarding the withdrawal of certain eye drops.

Publicación en Web	Categoría	Título del documento
27/12/18	Seguridad	Retirada del mercado de determinados kits de llenado del sistema de balón Intragástrico Eliose [®] Nota Informativa PS, 27/2018
19/12/18	Control del Mercado	Cese de la comercialización y de la utilización de determinados implantes mamarios de la empresa Allergan Nota Informativa PS, 26/2018
17/12/18	Seguridad	Retirada del mercado de determinados lotes del colirio Artelac Rebalance Monodosis Nota Informativa PS, 25/2018

RETIRADA DEL MERCADO DE DETERMINADOS LOTES DEL COLIRIO ARTELAC REBALANCE MONODOSIS

Fecha de publicación: 12 de diciembre de 2018

Categoría: PRODUCTOS SANITARIOS, SEGURIDAD
Referencia: PS, 25/2018

La AEMPS informa de la retirada del mercado de los lotes 779167 y 779146 del colirio Artelac Rebalance Monodosis, fabricado por Dr. Gerhard Mann, Alemania, debido a un problema de calidad que puede provocar irritación y escozor ocular transitorio.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha sido informada por la empresa Bausch & Lomb, S.A., de la retirada del mercado de los lotes 779167 y 779146 del colirio Artelac Rebalance Monodosis, fabricado por Dr. Gerhard Mann, Alemania, al haberse detectado una disminución del pH y del contenido en Vitamina B12 (Cianocobalamina) en la solución, durante la vida útil del producto.

La solución Artelac Rebalance Monodosis, está indicada como lubricante ocular y humectante de lentes de contacto.

De acuerdo con la información facilitada por la empresa, no se ha observado un aumento en la notificación de efectos adversos, pero su uso puede producir una irritación ocular transitoria y reacciones locales de intolerancia (escozor ocular transitorio).

Este producto se distribuye en España a través de la empresa: Bausch & Lombs S.A., Avda. Valdelaparra 4, 28108, Alcobendas, Madrid.

SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

La empresa ha remitido una Nota de Aviso para informar del problema detectado a los distribuidores y a los centros y establecimientos que disponen del producto afectado en nuestro país, en la que se incluyen las acciones a seguir para proceder a su retirada.

PRODUCTOS AFECTADOS

Artelac Rebalance Monodosis, números de lote: 779167 (fecha de caducidad 09-2019) y 779146 (fecha de caducidad 12-2018), fabricados por Dr. Gerhard Mann, Alemania.

La información sobre el número de lote aparece en una de las solapas laterales de la caja.

TEMA 1.1.

Per a informar-se sobre qualsevol medicament, s'ha d'entrar en la pàgina web de l'AEMPS, després en medicaments d'ús humà i finalment en CIMA:

Centre d'Informació en línia de medicaments de l'AEMPS

The screenshot shows the CIMA website interface. At the top, there are logos for the Spanish Government, the Ministry of Health, and the Agency for Medicines and Health Products (AEMPS). The main heading is "ENCUENTRA TU MEDICAMENTO AQUÍ". Below this is a search bar with the text "Busca por medicamento, principio activo, código nacional o número de registro" and a search icon. A link for "Buscador para profesionales sanitarios >>" is also present. The statistics section displays: 14.157 Medicamentos*, 2.458 Principios activos*, 31.212 Presentaciones**, 245 Biosimilares**, and 191 Huérfanos**. Below the statistics are four columns of news: "ÚLTIMOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS", "ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES", "PROBLEMAS DE SUMINISTRO", and "NOTAS DE SEGURIDAD".

Medicamentos *	Principios activos *	Presentaciones **	Biosimilares **	Huérfanos **
14.157	2.458	31.212	245	191

* Datos de medicamentos autorizados. ** Datos para presentaciones de medicamentos.

ÚLTIMOS MEDICAMENTOS AUTORIZADOS	ÚLTIMAS ACTUALIZACIONES	PROBLEMAS DE SUMINISTRO	NOTAS DE SEGURIDAD
<p>ERELAN 400 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG Medochemie Limited Fecha: 11/01/2019</p> <p>TRAMADOL GRÜNENTHAL 100 MG/2 ML SOLUCIÓN INYECTABLE Y PARA PERFUSIÓN EFG Grünenthal Pharma, S.A. Fecha: 11/01/2019</p>	<p>TORASEMIDA PHARMAGENUS 10 mg COMPRIMIDOS EFG Aristo Pharma Iberia, S.L. Fecha actualización: 15/01/2019 Cambios: Prospecto, Ficha técnica, Otros</p> <p>TORASEMIDA PHARMAGENUS 5 mg COMPRIMIDOS EFG Aristo Pharma Iberia, S.L.</p>	<p>LEVITRA 20 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, 4 comprimidos Código nacional: 888768 Fecha Inicio: 09/01/2019</p> <p>VALS 320 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA, 28 comprimidos Código nacional: 660013 Fecha Inicio: 09/01/2019</p>	<p>METAMIZOL Y RIESGO DE AGRANULOCITOSIS Nota Informativa MUH (FV), 15 /2018 Publicado en: 30/10/2018</p> <p>QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO Nota Informativa MUH (FV), 14 /2018 Publicado en: 10/10/2018</p>

TEMA 1.1.

En CIMA s'ha d'escriure el nom del medicament o el del principi actiu, codi nacional o número de registre. Dona informació sobre si el medicament està autoritzat o si està sotmès a prescripció mèdica. Proporciona la fitxa tècnica (FT), que és molt més extensa que el prospecte.

<p>Nº REGISTRO: 72257</p>  <p>AUTORIZADO(17/05/2010) COMERCIALIZADO</p> <p>MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA CON RECETA</p>	<p>CEFUROXIMA STADA 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA EFG</p> <p>LABORATORIO STADA, S.L.</p> <p>PRINCIPIOS ACTIVOS</p> <ul style="list-style-type: none">• CEFUROXIMA AXETILO <p>EXCIPIENTES ?</p> <ul style="list-style-type: none">• ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO• CROSCARMELOSA SODICA• LAURILSULFATO DE SODIO	 
<p>Nº REGISTRO: 81381</p>  <p>AUTORIZADO(05/11/2016) COMERCIALIZADO</p> <p>USO HOSPITALARIO CON RECETA</p>	<p>XIMARACT 50 MG POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE</p> <p>BAUSCH AND LOMB, S.A.</p> <p>PRINCIPIOS ACTIVOS</p> <ul style="list-style-type: none">• CEFUROXIMA SODICA <p>EXCIPIENTES ?</p>	 
<p>Nº REGISTRO: 58305</p>  <p>AUTORIZADO(01/05/1989) COMERCIALIZADO</p> <p>MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN</p>	<p>ZINNAT 250 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA</p> <p>GLAXOSMITHKLINE, S.A.</p> <p>PRINCIPIOS ACTIVOS</p> <ul style="list-style-type: none">• CEFUROXIMA AXETILO <p>EXCIPIENTES ?</p> <ul style="list-style-type: none">• LAURILSULFATO DE SODIO• METILPARABENO (E 218)• PROPILPARABENO (E 216)• PROPILENGLICOL	 

TEMA 1.1.

EXEMPLE

XIMARACT 50 MG POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE

Nº REGISTRO : 81381

AUTORIZADO (05/11/2016)

COMERCIALIZADO

LABORATORIO

BAUSCH AND LOMB, S.A.

FT

Ficha técnica

P

Prospecto



FORMAS FARMACÉUTICAS

- POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- USO INTRACAMERAL

DOSIS

- 50 MG

PRINCIPIOS ACTIVOS

- CEFUROXIMA SODICA

EXCIPIENTES ?

CARACTERÍSTICAS

- USO HOSPITALARIO
- CON RECETA

CÓDIGOS ATC

- S01A - ANTIINFECCIOSOS
- S01AA - ANTIBIÓTICOS
- S01AA27 - CEFUROXIMA

PRESENTACIONES EXPORTAR

COMERCIALIZADO

NO COMERCIALIZADO

XIMARACT 50 MG POLVO PARA
SOLUCION INYECTABLE, 1 vial

CÓDIGO NACIONAL: 713478

AUTORIZADO(05/11/2016)

XIMARACT 50 MG POLVO PARA
SOLUCION INYECTABLE, 25 viales

CÓDIGO NACIONAL: 606788

AUTORIZADO(05/11/2016)

TEMA 1.1.

NORMATIVA LEGAL DE LA UTILITZACIÓ DE FÀRMACS PER L'ÒPTIC-OPTOMETRISTA

Els establiments d'òptica estan autoritzats per a dur a terme les següents activitats:

- Avaluació de les capacitats visuals mitjançant proves optomètriques.
- Millora del rendiment visual per mitjans físics, com la dispensació d'ajudes òptiques (ulleres graduades, protectores i filtrants de les radiacions solars o lumíniques, lents de contacte i altres mitjans adequats).
- Entrenament, reeducació, prevenció, higiene visual o altres activitats similars que no suposen alteracions anatòmiques de l'aparell visual o actes que impliquen tractaments fisicoquirúrgics **ni procediments que exigisquen l'ús o prescripció de fàrmacs.**
- Tallament, muntatge, adaptació, venda, verificació i control de productes sanitaris òptics per a la prevenció, detecció, protecció, compensació i millora de la visió.
- Ajudes en baixa visió per procediments extraoculars. Adaptació individualitzada de pròtesis oculars.

TEMA 1.1.

NORMATIVA LEGAL DE LA UTILITZACIÓ DE FÀRMACS PER L'ÒPTIC-OPTOMETRISTE

➤ Altres actuacions per a les quals els directors tècnics òptics-optometristes han d'estar capacitats segons la seua titulació professional: tenir la informació adequada sobre la utilització dels P. S. propis de l'activitat d'adaptació i venda, interlocució amb les autoritats sanitàries i farmacovigilància, manteniment dels equips i bona conservació de P. S., garantir l'efectiva aplicació de qualsevol retirada del mercat de productes que es dispensen o s'utilitzen en l'òptica. La seua presència i actuació són necessàries de manera permanent i continuada durant el funcionament de l'establiment, encara que pot comptar amb la col·laboració de substituïts o adjunts.

TEMA 1.1.

Controvèrsia quant a la utilització de fàrmacs amb finalitats de diagnosi per part dels òptics-optometristes (anestèsics, midriàtics):

- A Espanya és prohibit.
- En altres països de la UE com la Gran Bretanya, Suècia, Holanda, etc., és permès (fins i tot a la Gran Bretanya els òptics poden utilitzar medicació en el tractament d'anomalies en els teixits oculars).
- En alguns països fora de la UE també és permès el seu ús amb finalitats de diagnosi, com als EUA, el Canadà, l'Índia, Austràlia, Nova Zelanda, etc.

L'ús d'aquests fàrmacs amb finalitat de diagnosi és una de les més importants reivindicacions dels òptics-optometristes en l'àmbit estatal.

Els òptics-optometristes tampoc no poden canviar la medicació ni eliminar-la. Això només pot fer-ho el metge/oftalmòleg.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA

- **INTRODUCCIÓ**
- **ABSORCIÓ**
- **DISTRIBUCIÓ**
- **ELIMINACIÓ**
 - **METABOLISME**
 - **EXCRECCIÓ**

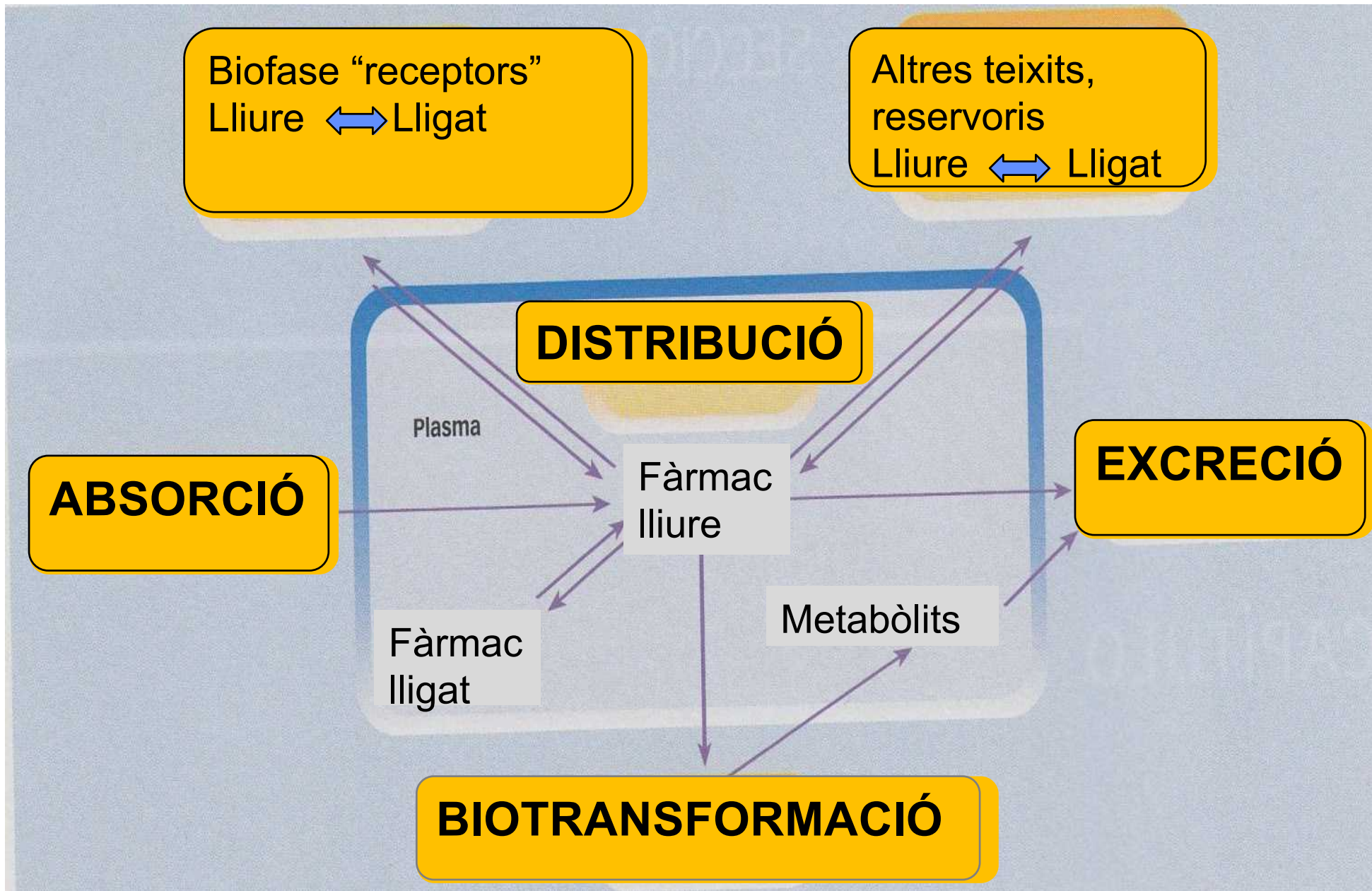
M^a Carmen González Mas
Grau en Òptica i Optometria

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. INTRODUCCIÓ

- **PROCÉS LADME** (abreviatura d'alliberament, absorció, distribució, metabolisme i eliminació).
- FASE BIOFARMACÈUTICA: Disgregació de la forma farmacèutica (ALLIBERAMENT). Dissolució del fàrmac
- FASE FARMACOCINÈTICA:
 - Absorció**
 - Distribució**
 - Metabolisme (biotransformació)**
 - Excreció**
- FASE FARMACODINÀMICA: Interacció fàrmac-receptor: efecte terapèutic o tòxic

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. INTRODUCCIÓ

TRÀNSIT DELS FÀRMACS A TRAVÉS DE L'ORGANISME



TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

- **Concepte**
- **Biodisponibilitat i corbes de nivell plasmàtic dels fàrmacs**
- **Mecanismes de transport del fàrmac per a travessar la membrana cel·lular**
- **Factors que condicionen l'absorció dels fàrmacs**

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

ABSORCIÓ DE FÀRMACS

Consisteix en el pas d'un fàrmac des del lloc d'administració fins al plasma o el lloc d'acció (en cas de via tòpica).

Barreres per a l'absorció:

Barreres epitelials com la mucosa gastrointestinal o l'epiteli corneal estan formats per una capa de cèl·lules fortament unides.



Els fàrmacs (F) han de travessar les membranes cel·lulars: Doble capa lipídica a la qual estan fixades molècules de proteïnes.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

BIODISPONIBILITAT

Fracció de la dosi administrada d'un fàrmac que arriba inalterada a la circulació sistèmica i està disponible per a accedir al teixit i produir un efecte per unitat de temps.

CORBES DE NIVELL PLASMÀTIC DELS FÀRMACS

PL: Període de latència

C màx: Concentració màxima

T màx: Temps per a aconseguir la C màx

CME: Concentració mínima eficaç

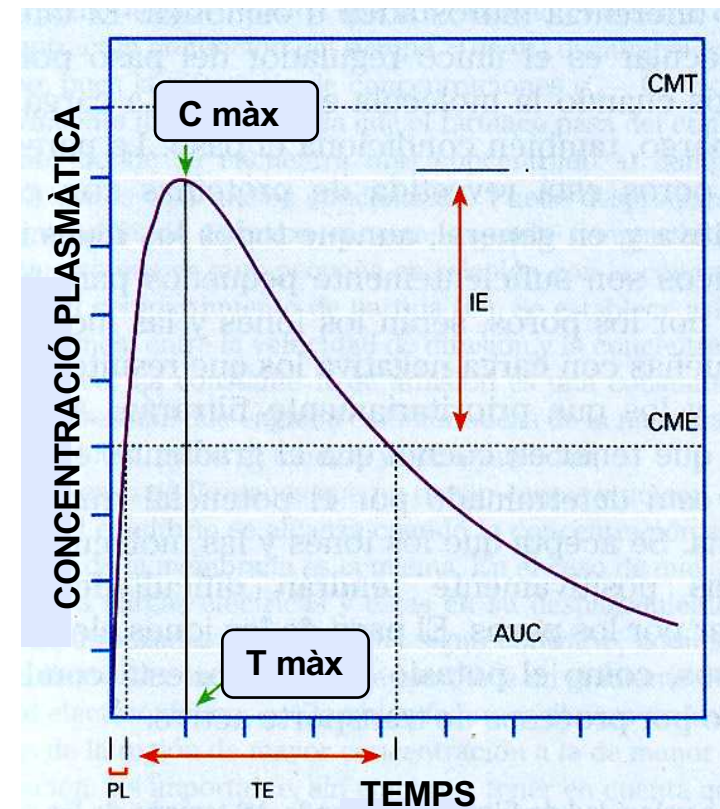
IE: Intensitat de l'efecte

TE: Temps eficaç = duració de l'acció

CMT: Concentració mínima tòxica

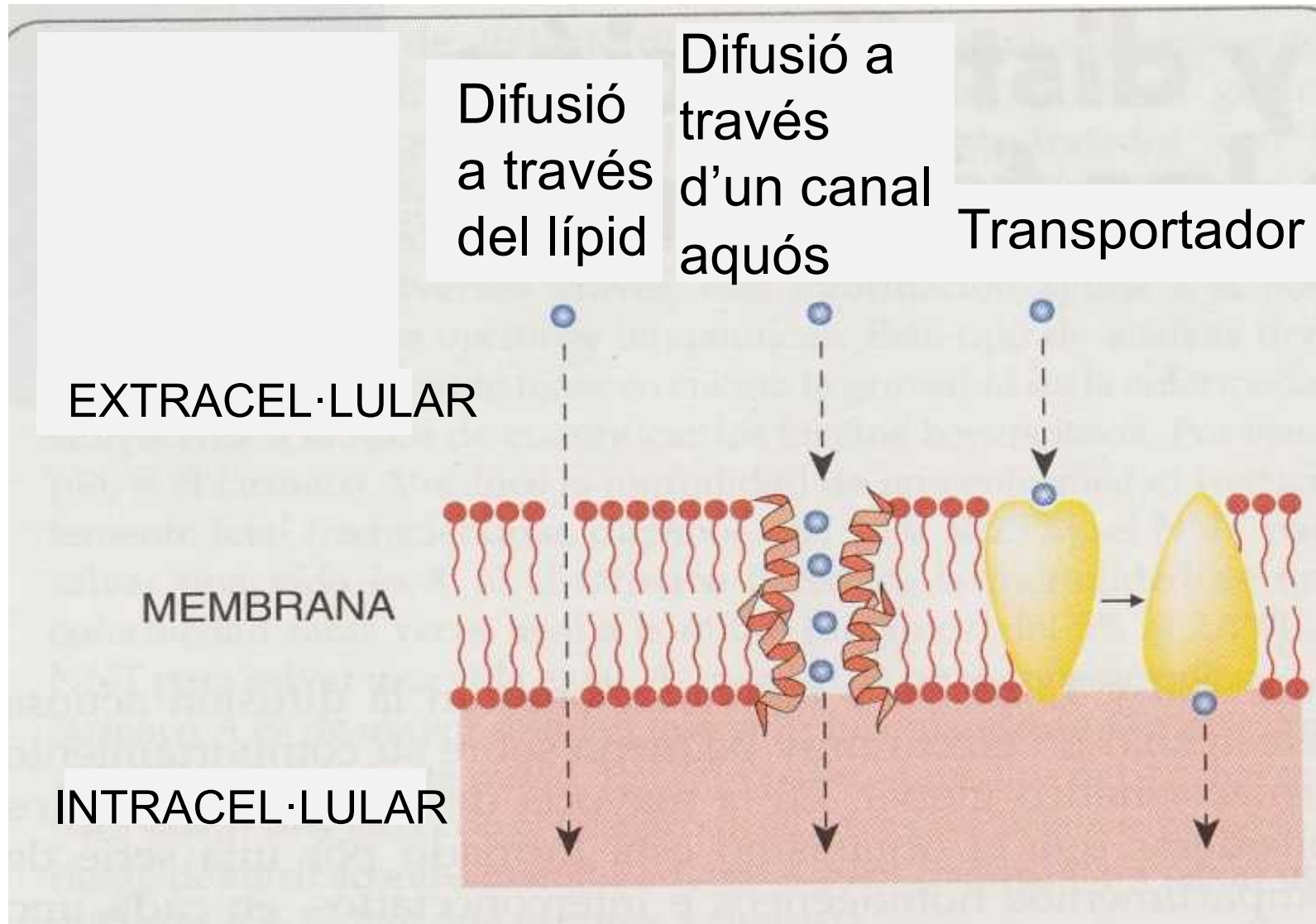
CMT/CME = Índex terapèutic

AUC = ABC: Area Under the Curve



TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

MECANISMES DE TRANSPORT DELS FÀRMACS PER A TRAVESSAR LES MEMBRANES CEL·LULARS



Rang i Dale, 7a ed.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

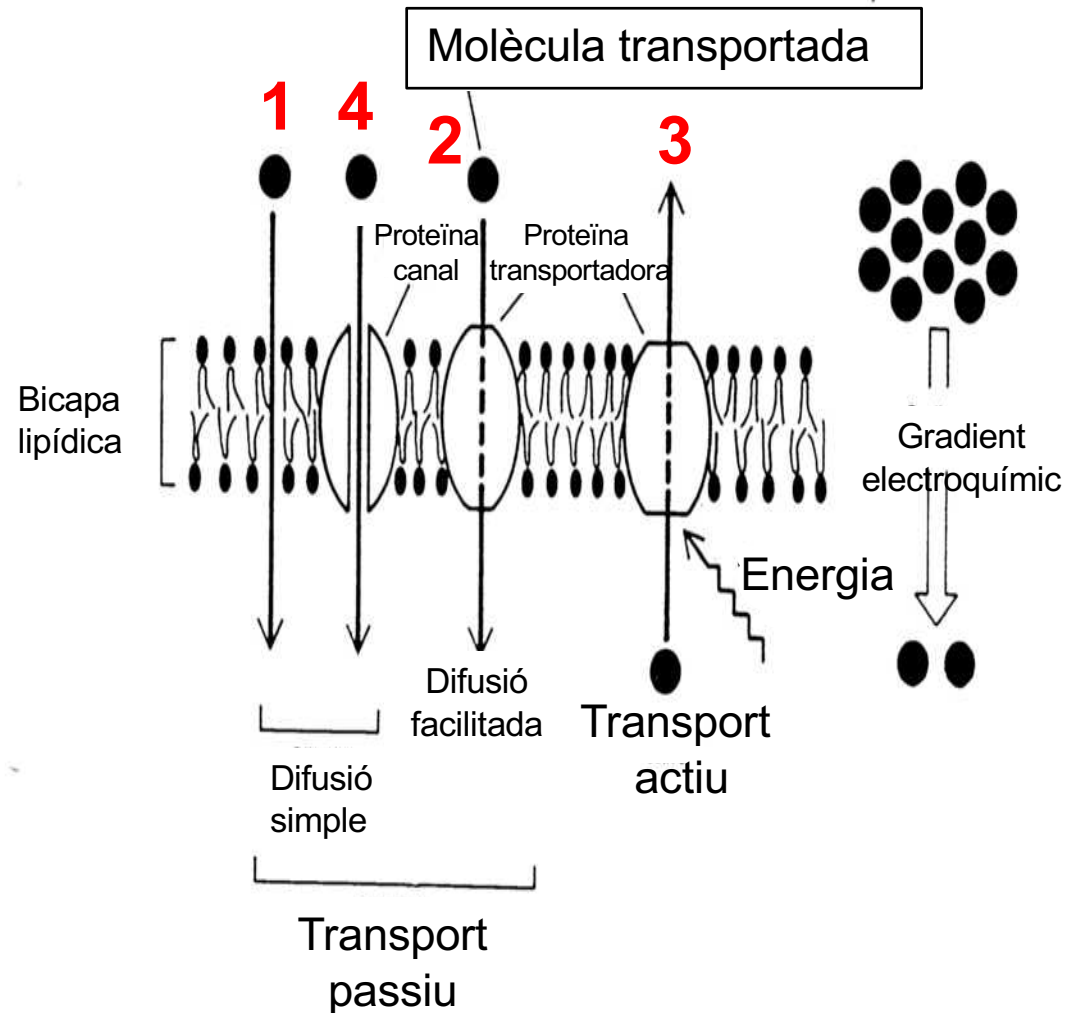
MECANISMES GENERALS DE TRANSPORT

1. DIFUSIÓ PASSIVA:

- Majoria dels fàrmacs
- No requereix energia
- Es realitza a favor d'un gradient de concentració
- Llei de Fick: Velocitat absorció: mida, liposolubilitat i grau d'ionització

2. DIFUSIÓ FACILITADA:

- Utilitza una proteïna transportadora
- No requereix energia
- Es realitza a favor d'un gradient de concentració



Esquema dels mecanismes de transport passiu i actiu a través de membranes lipídiques

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

MECANISMES GENERALS (VIES) DE TRANSPORT

3. TRANSPORT ACTIU:

- Utilitza una proteïna transportadora.
- Es realitza en contra d'un gradient de concentració.
- Requereix energia.
- Específic i saturable.

4. DIFUSIÓ AQUOSA O FILTRACIÓ:

- Es realitza a favor de gradient de concentració
- És el pas de fàrmacs en solució a través de porus de membrana (proteïnes canal).
- Especial rellevància en els capil·lars. L'existència de porus entre les cèl·lules permet el pas de substàncies de pes molecular relativament elevat.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

5. PINOCITOSI:

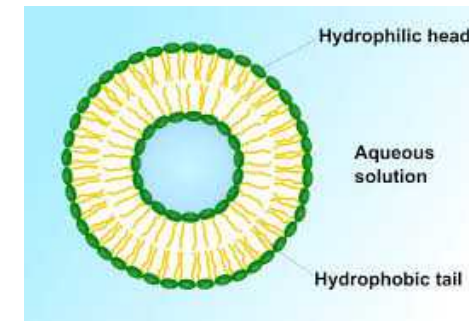
- Invaginació de part de la membrana cel·lular que atrapa elements extracel·lulars i així formen vesícules, les quals es poden alliberar en l'interior de la cèl·lula o poden ser expulsades pel costat oposat de la cèl·lula.

6. IONÒFORS:

- Petites molècules que s'integren en la bicapa lipídica i formen un canal selectiu per a l'entrada d'ions, de tal manera que alteren el flux d'ions. Ex: la gramicidina permet l'entrada de Na^+ en l'interior dels bacteris.

7. LIPOSOMES:

- Estructures sintètiques esfèriques formades amb una membrana que té una capa doble de fosfolípids. En el seu interior s'introdueixen fàrmacs hidrosolubles o macromolècules, com ara àcids nucleics, que romanen en el seu interior fins que es trenquen els liposomes. Se solen concentrar en els tumors malignes.



TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

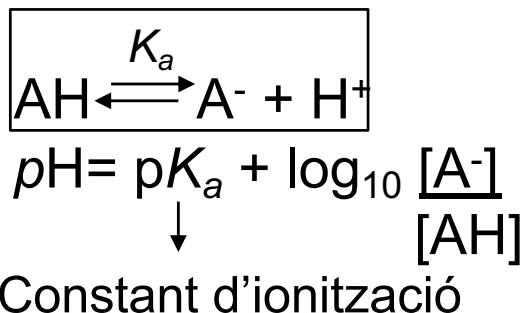
FACTORS QUE CONDICIONEN L'ABSORCIÓ DE FÀRMACS

1. Característiques físiques i químiques dels fàrmacs

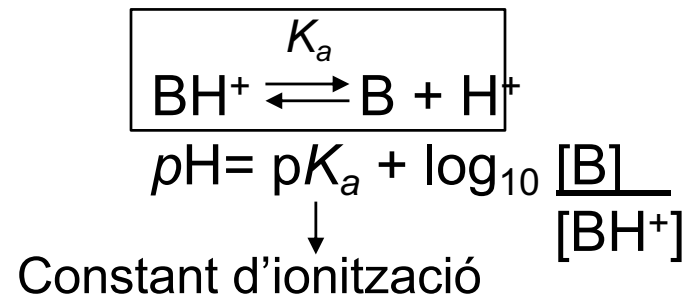
En el cas de la difusió passiva influix:

- **MIDA** (F 200-1000 D). Com més gros, més lent és el pas
- **LIPOSOLUBILITAT**. Hi ha una correlació molt directa entre la liposolubilitat del F i la permeabilitat de la membrana al fàrmac.
- **GRAU D'IONITZACIÓ**. Les formes ionitzades no poden travessar les membranes per difusió passiva. El grau d'ionització depèn de la naturalesa àcida o bàsica del fàrmac (pKa) i del pH de la dissolució (**Equació de Henderson-Hasselbach**).

Per a àcids, la reacció d'ionització:



Per a bases, la reacció d'ionització:

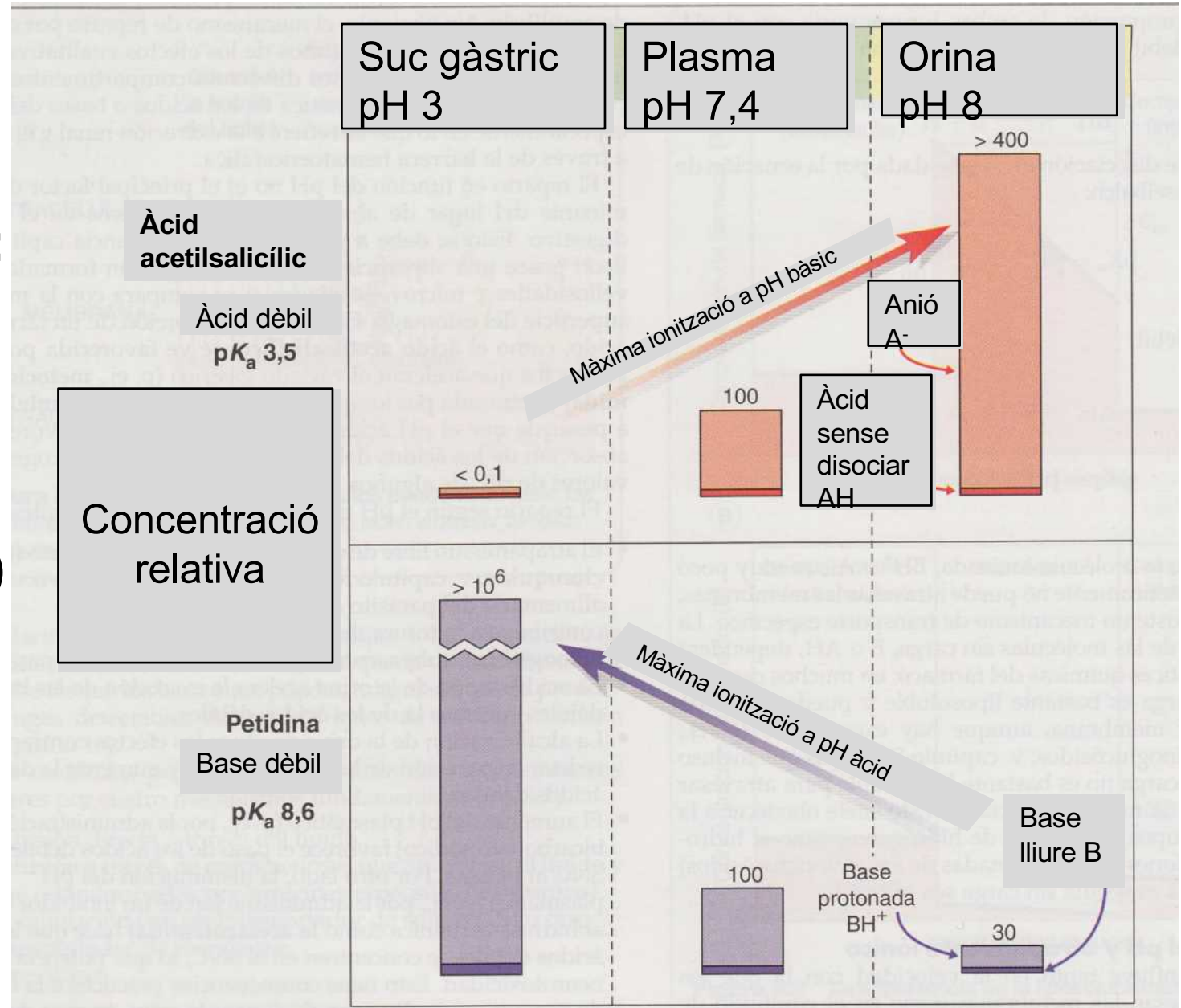


TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

Conseqüències:

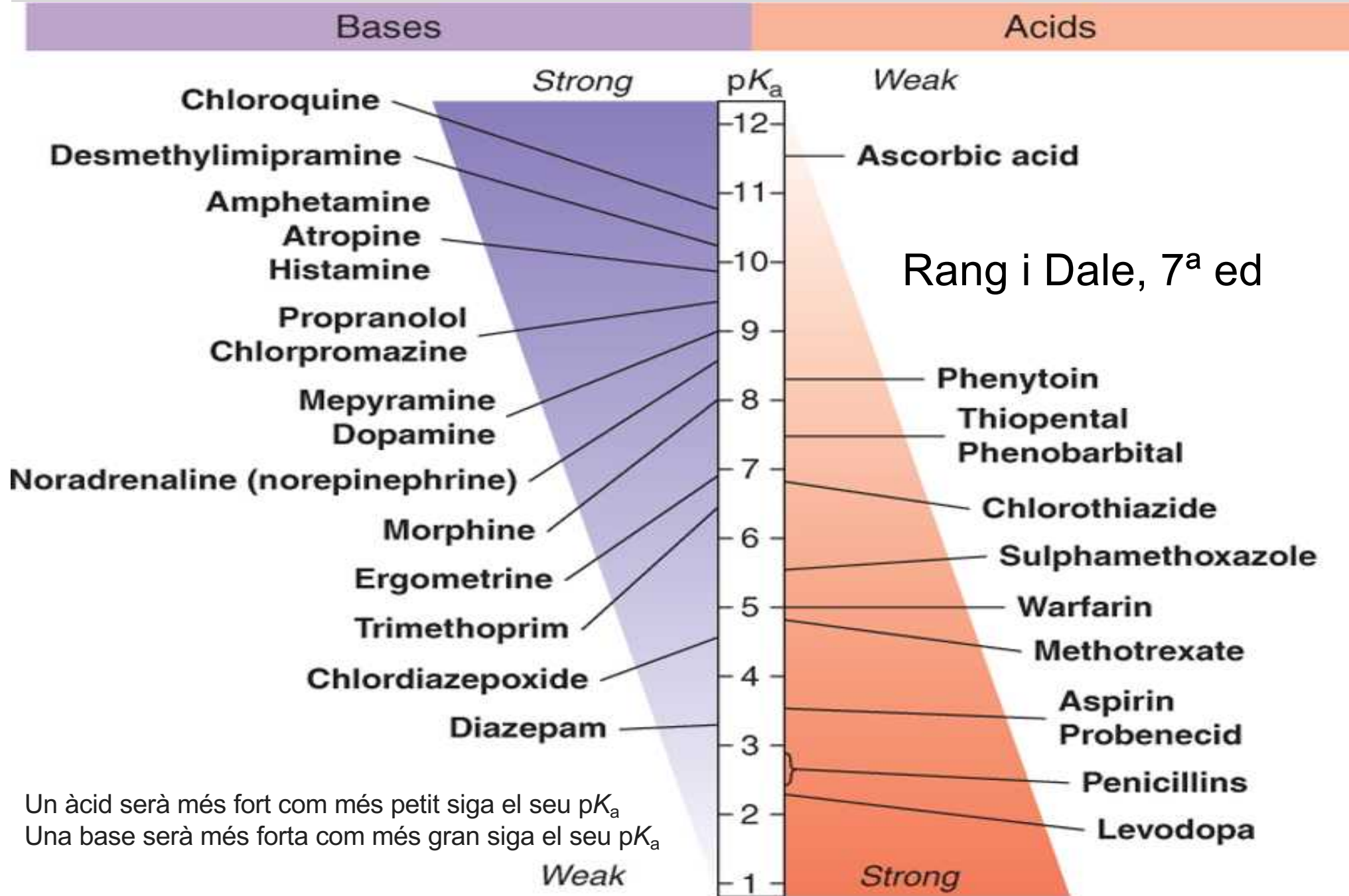
- F. Àcid dèbil
s'absorbeix
preferentment a
l'estómac (pH 3)

- F. base dèbil
s'absorbeix
preferentment a
l'intestí (pH 5-8)



Rang i Dale, 7a ed

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

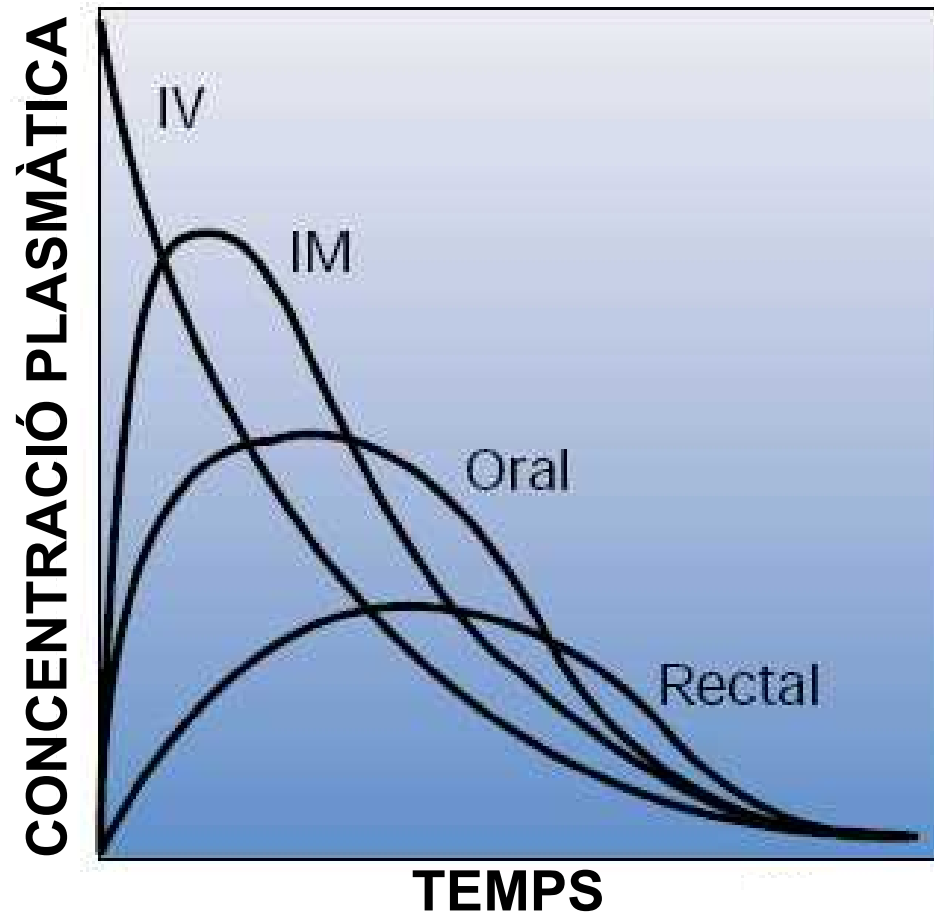


Un àcid serà més fort com més petit siga el seu pK_a
Una base serà més forta com més gran siga el seu pK_a

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

FACTORS QUE CONDICIONEN L'ABSORCIÓ DELS FÀRMACS

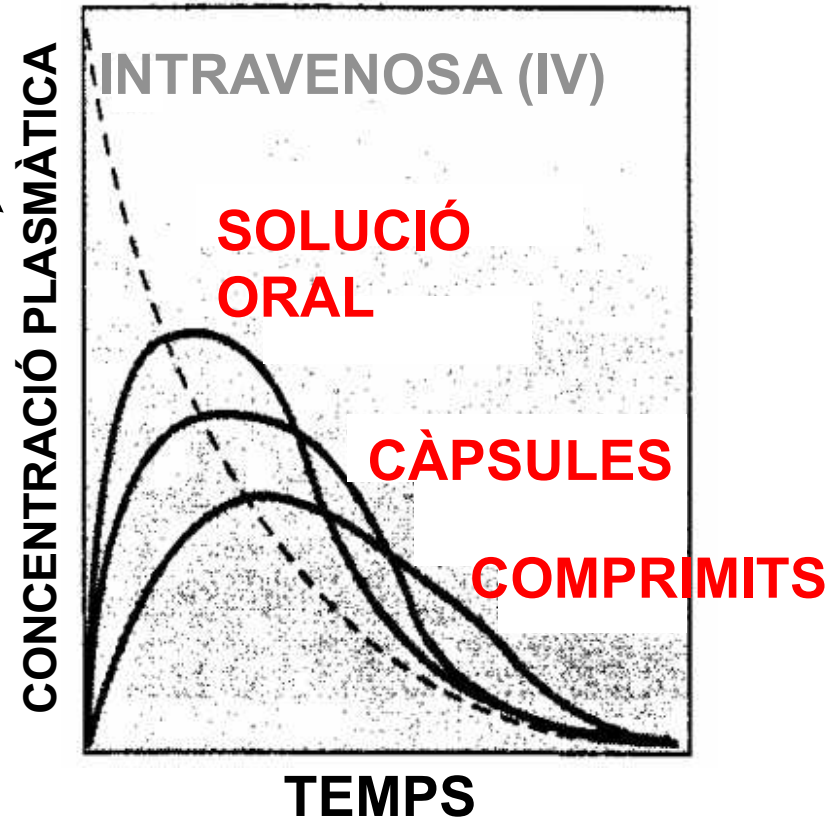
2. Via d'administració



TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ABSORCIÓ

FACTORS QUE CONDICIONEN L'ABSORCIÓ DELS FÀRMACS

3. Forma farmacèutica



4. Eliminació presistèmica o efecte de 1r pas hepàtic

→ Metabolisme

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

- **Concepte**
- **Distribució en la sang**
- **Distribució en els teixits**
- **Compartiments-models compartimentals**
- **Volum de distribució**
- **Distribució en àrees especials:**
 - Barrera hematoencefàlica**
 - Barrera placentària**
 - Barrera hematoaquosa**
 - Barrera hematoretinal**

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

La distribució dels fàrmacs:

- **Permet el seu accés als òrgans on actuaran i també als òrgans que els eliminaran.**
- **Condiciona les concentracions que s'aconsegueixen en cada teixit, per la qual cosa condicionen la resposta farmacològica.**
- **Els fàrmacs dissolts en el plasma estan en disposició d'arribar als teixits. Utilitzen sempre el mitjà aquós com a vehicle de transport.**

DISTRIBUCIÓ EN LA SANG

En el plasma el F pot estar:

- en forma lliure
- unit a proteïnes plasmàtiques
- incorporat a cèl·lules sanguínies.

Ex.: antipalúdics: alguns s'uneixen a PMNs.

UNIÓ A PROTEÏNES PLASMÀTIQUES

- És variable i reversible.
- Fixació a l'albúmina és la més freqüent. F àcids dèbils (p. ex: AINEs: antiinflamatoris no esteroïdals).
- Lipoproteïnes i α -glicoproteïnes. F bases dèbils i F neutres.
- Globulina. F bases dèbils.

UNIÓ A PROTEÏNES PLASMÀTIQUES

CONSEQÜÈNCIES:

- Només la fracció lliure és capaç de travessar la membrana capil·lar.
- Els F que s'uneixen a P.P. tenen una acció més duradora.
- La fixació a P.P. pot retardar l'inici de l'activitat farmacològica d'aquest fàrmac.
- Diferents F poden entrar en competició pel lloc de fixació.
- En condicions d'hipoalbuminèmia i insuficiència renal la fixació a P.P. és inferior que en condicions normals.

FACTORS QUE LA CONDICIONEN:

- Canvis qualitatis en el nivell proteic
- Canvis quantitatis ex: cirrosi hepàtica
- Interaccions entre fàrmacs - fenòmens de desplaçaments (ex: acetazolamida-glaucoma- & AAS)

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

DISTRIBUCIÓ EN TEIXITS

- El F dissolt en la sang passa dels capil·lars als teixits a favor d'un gradient de concentració.
- F liposolubles i poc ionitzats accediran a diferents òrgans i teixits.
- F no liposolubles queden fonamentalment limitats al plasma i als líquids intersticials.
- En els teixits els F poden estar:
 - - en forma lliure
 - - units a proteïnes tissulars

FACTORS QUE LA CONDICIONEN:

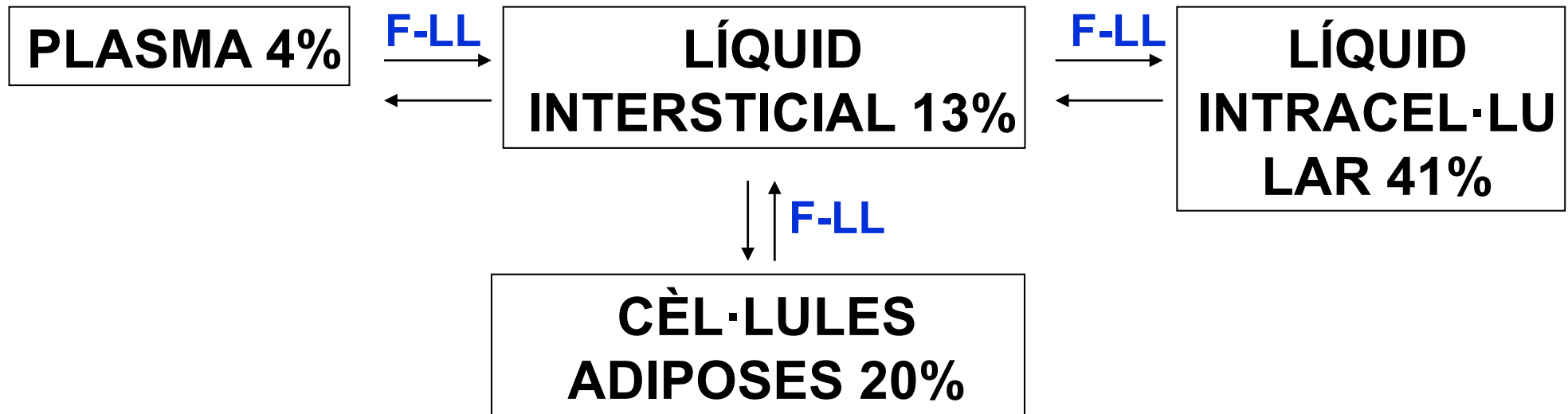
- Reg sanguini local
- Capacitat de fixació a diferents teixits
- Trastorns fisiopatològics

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

COMPARTIMENTS

Conjunt d'estructures a les quals accedeix el fàrmac

TIPUS DE COMPARTIMENTS LÍQUIDS



- **CENTRAL:** Plasma + Aigua intersticial + Aigua intracel·lular dels teixits amb bona irrigació.
- **PERIFÈRIC SUPERFICIAL:** Aigua intracel·lular dels teixits menys irrigats + dipòsits tissulars d'unió lenta
- **PERIFÈRIC PROFUND:** Dipòsits tissulars d'unió forta

MODELS COMPARTIMENTALS

Els F es distribueixen seguint un d'aquests models:

➤ **MODEL MONOCOMPARTIMENTAL:**

F es distribueix ràpidament i uniformement per tot l'organisme.

➤ **MODEL BICOMPARTIMENTAL:**

F es difon amb rapidesa en el compartiment central i amb més lentitud en el compartiment perifèric.

➤ **MODEL TRICOMPARTIMENTAL:**

F es fixa fortament a determinats teixits on s'acumulen i dels quals s'alliberen amb lentitud.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

VOLUM DE DISTRIBUCIÓ

Paràmetre farmacocinètic.

És el volum de líquid necessari per a contenir la quantitat total del fàrmac en l'organisme a la mateixa concentració que en el plasma.

Constant que és donada pel quocient entre la concentració de F administrada i la concentració plasmàtica de F aconseguida.

$$**Vd = D / [F]_{\text{plasma}} = \text{mg/kg} / \text{mg/L} = \text{L/kg}**$$

Vd no és un volum real sinó que és un volum aparent.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

EXEMPLES DE VOLUM DE DISTRIBUCIÓ

- **BLAU D'EVANS: S'uneix en la seua totalitat a les P.P.**
 $V_d = 4/70 = 0,06$ L/kg (coincideix amb el volum plasmàtic)
- **ETANOL: travessa membranes (liposoluble), però no s'uneix a cap constituent cel·lular $V_d = 0,65$ L/kg**
- **DIGOXINA $V_d = 5,5$ L/kg**
- **DIGITOXINA $V_d = 32$ L/kg**

En el cas de F que s'acumulen fora del compartiment plasmàtic, p. ex. en el greix o units a teixits, poden tenir un VD que pot superar l'aigua corporal total (0.6 L/kg).

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

DISTRIBUCIÓ A ÀREES ESPECIALS



BARRERA HEMATOENCEFÀLICA:

Separa el líquid plasmàtic del líquid cefalorraquidi.

Estructures peculiars que dificulten el pas al SNC:

Les cèl·lules endotelials dels capil·lars sanguinis de l'encèfal estan íntimament adossades. Entre una cèl·lula i una altra hi ha bandes que tanquen hermèticament l'espai intercel·lular. Hi ha una membrana basal amb un revestiment continu al voltant de l'endoteli.

LA INFLAMACIÓ ALTERA AQUESTA BARRERA.

No hi ha pinocitosi ni filtració. Els F només poden passar per difusió passiva (liposolubles) i transport actiu per: hexoses, grans aminoàcids neutres, aminoàcids bàsics, àcids monocarboxílics de cadena curta

Hi ha F que es metabolitzen abans de travessar la BHE i accedir al SNC:

Ex: L-DOPA que es transforma en dopamina, per la DOPA descarboxilasa.

Hi ha F que no travessen la BHE o en percentatges reduïts.

Ex: Heroïna (molt més liposoluble) > Morfina

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

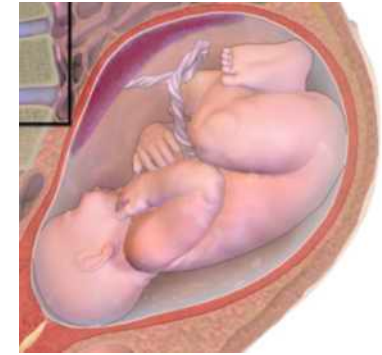
DISTRIBUCIÓ A ÀREES ESPECIALS

BARRERA PLACENTÀRIA:

Separa la circulació plasmàtica materna de la fetal.

Per a travessar-la els F han de:

- Eixir dels capil·lars materns.
- Travessar una capa de cèl·lules trofoblàstiques i mesenquimàtiques.
- Entrar en els capil·lars fetals.



Els F podran travessar-la per difusió passiva (liposolubles).

El pH del líquid fetal és lleugerament més àcid que el pH plasmàtic matern-el fetus acumularà F de caràcter base dèbil.

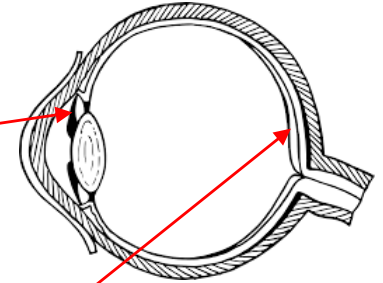
Problemes: Teratogènesi Ex: Talidomida
Drogodependències

Lletres dels fàrmacs: A-B-C-D-X

Avantatge: Algunes malformacions es poden tractar amb F que travessen aquesta barrera. Ex: A les mares amb fetus que han de nàixer prematurs, se'ls administren corticoides per a fer madurar els pulmons.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. DISTRIBUCIÓ

DISTRIBUCIÓ A ÀREES ESPECIALS



BARRERA HEMATOACUOSA:

És la barrera hemaocular anterior i està constituïda per les unions estretes de les cèl·lules endotelials de l'iris i epitelials del cos ciliar. Evita l'accés dels fàrmacs hidrofílics i de gran PM del plasma a l'interior de l'humor aquós. El trencament de la seua integritat pot donar-se en processos inflamatoris.

BARRERA HEMATORETINAL

És la barrera hematoocular posterior i està formada per les unions estretes tant de l'epiteli pigmentari de la retina (BHR ext) com de l'endoteli dels capil·lars retinians (BHR int). Els F poden accedir fàcilment des del plasma a l'espai extravascular coroidal, però la seua entrada en la retina està molt limitada per l'endoteli dels vasos retinians. En procesos inflamatoris es veu alterada.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME I EXCRECIÓ

L'eliminació farmacològica consisteix en la desaparició irreversible del F de l'organisme i depèn del metabolisme i excreció.

- **Concepte i característiques generals del metabolisme**
- **Metabolisme farmacològic**
 - **Reaccions de fase I**
 - **Reaccions de fase II**
 - **Metabolisme de primer pas**
 - **Circulació enterohepàtica**
 - **Metabòlits de fàrmacs amb activitat farmacològica**
 - **Factors que condicionaran la metabolització**

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

METABOLISME FARMACOLÒGIC

Els éssers vius han desenvolupat sistemes complexos que eliminen la toxicitat de substàncies químiques estranyes. El metabolisme farmacològic es produeix fonamentalment en el FETGE.

Depèn de dos tipus de reaccions bioquímiques:

- Reaccions de fase I
- Reaccions de fase II

Reaccions de fase I (catabòliques): Oxidació
Reducció
Hidròlisi

Donen productes amb una reactivitat química més elevada.

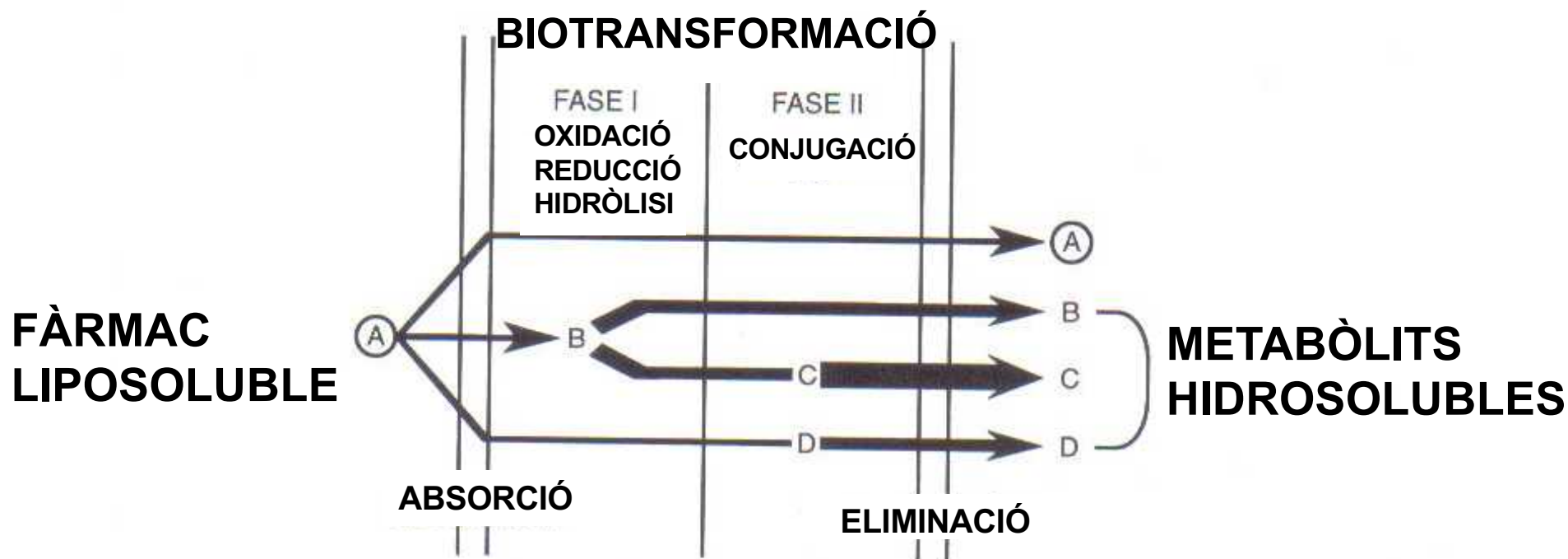
Reaccions de fase II (anabòliques): Conjugació

Solen donar productes inactius.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

Les **reaccions de fase I** solen introduir un grup reactiu en la molècula. Aquest grup funcional serveix com a punt d'atac perquè el sistema de conjugació (**reacció de fase II**) incloga un substitut.

Totes dues fases redueixen la liposolubilitat i afavoreixen l'eliminació renal.



REACCIONS METABÒLIQUES

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

SISTEMA MONOOXIGENASA P450

- Són hemoproteïnes que configuren una superfamília (CYP) amb especificitats de substrat distintes o amb velocitats diferents.

- 74 famílies de gens CYP:

- CYP1A2 (cafeïna, paracetamol...)

- CYP2A6 (metoxiflurà)

- CYP2C (taxol)

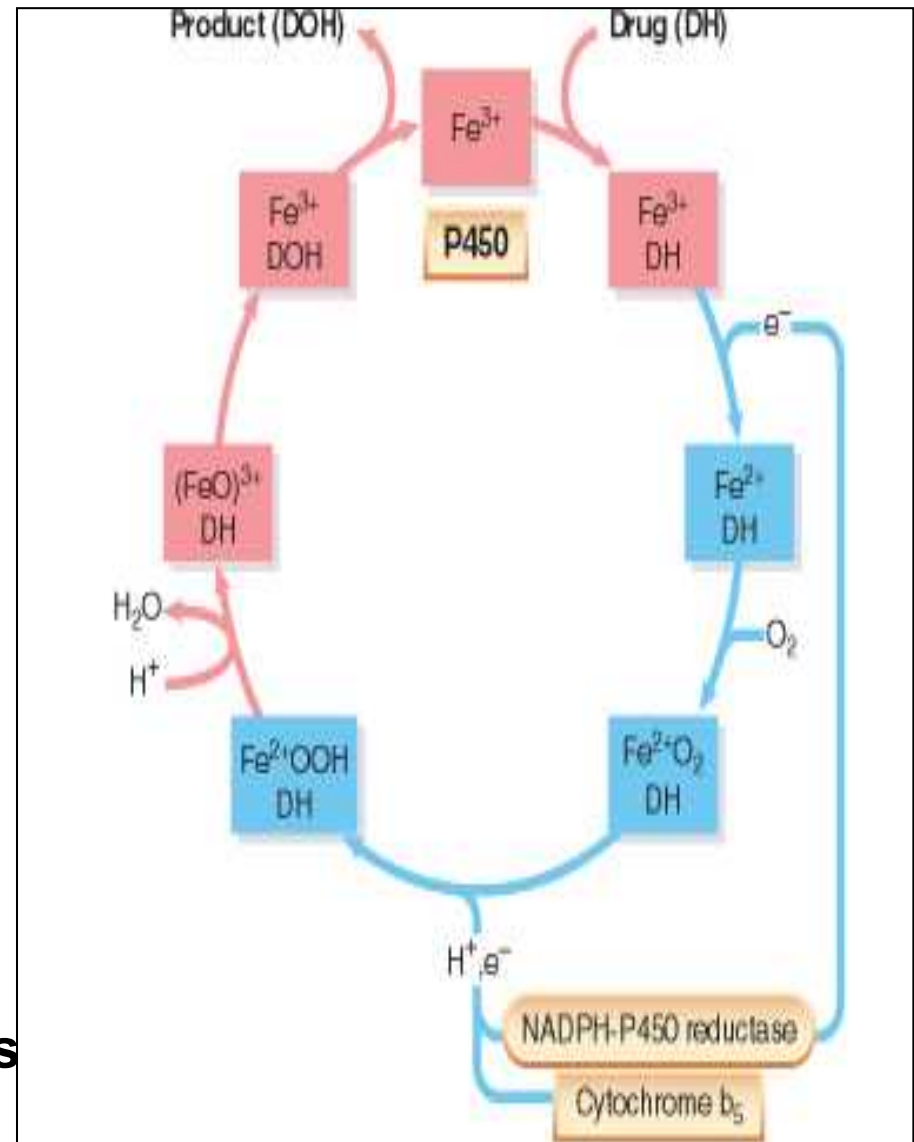
- CYP2D6 (codeïna, clozapina,...)

- CYP2E1 (paracetamol, alcohol, enflurà,...)

- CYP3A4/5 (ciclosporina, nifedipina,...)

- Importants variacions interindividuais (polimorfismes genètics).

- En la dieta hi ha inductors i inhibidors enzimàtics



TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

REACCIONS DE FASE I

- **OXIDACIÓ:** Normalment en microsoma hepàtic
També extramicrosòmals (mitocòndries i citosol):
 - **Alcohol deshidrogenasa** (etanol)
 - **Xantinaoxidasa** (6-mercaptapurina)
 - **Monoaminoxidasa** (Amines:
noradrenalina, 5-hidroxitriptamina)
- **REDUCCIÓ: Reductases** (CYP2A6, warfarina,
conversió de cetona a hidroxil)
- **HIDRÒLISI:** En sang i teixits
 - **Esterases**
 - **Amidases**
 - **Glucosidases**
 - **Peptidases**

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

REACCIONS DE FASE II: CONJUGACIÓ

REACCIONS DE CONJUGACIÓ

TIPUS DE REACCIÓ	COMPLEX ACTIU	ENZIM DE TRANFERÈNCIA	GRUPS FUNCIONALS
Glucuronoconjugació	AUDPG	Glucuronil transferasa	Fenol/alcohol/ carboxil
Sulfoconjugació	PAPS	Sulfatil transferasa	Fenol
Acetilació	Acetil CoA	N-acetil transferasa	Amines aromàtiques- hidrazines
Conjugació amb glicina	CoA-F	Glicil N-acilasa (mitocondrial)	Àcids aromàtics
Metilació	S-adenosil metionina	Metil transferasa	Amines/ Fenols

**AUDPG: Àcids uridindifosfoglucurònic; PAPS: Fosfoadeninfosfosulfat;
CoA-F: Complex coenzim A-fàrmac**

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

METABOLISME DE PRIMER PAS

El fetge i la mucosa intestinal poden metabolitzar alguns F amb elevada eficàcia, abans d'arribar a la circulació sistèmica.



Biodisponibilitat baixa:

Àcid acetilsalicílic

Lidocaïna

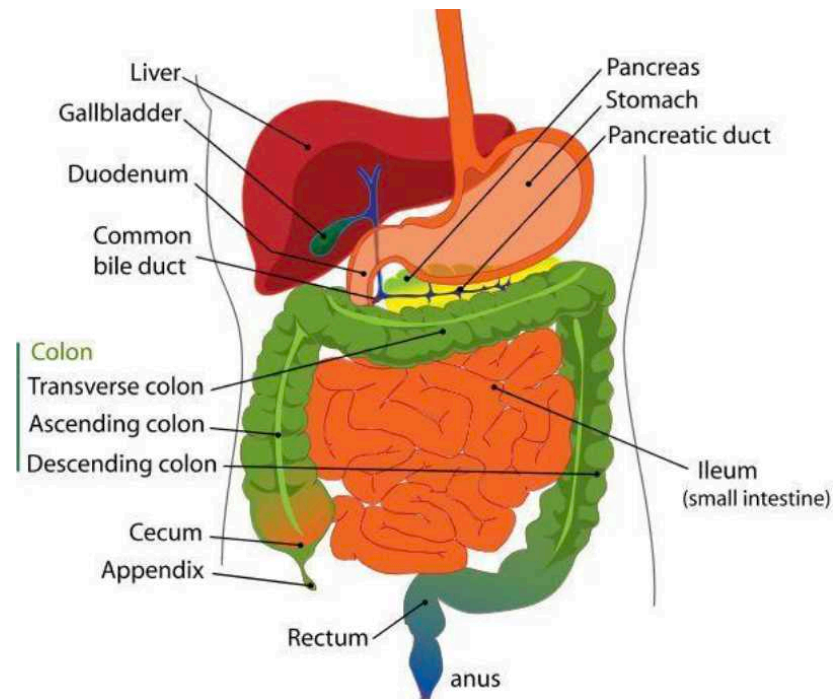
Morfina

Nitroglicerina

Salbutamol

Propanonol

Levodopa



És un inconvenient:

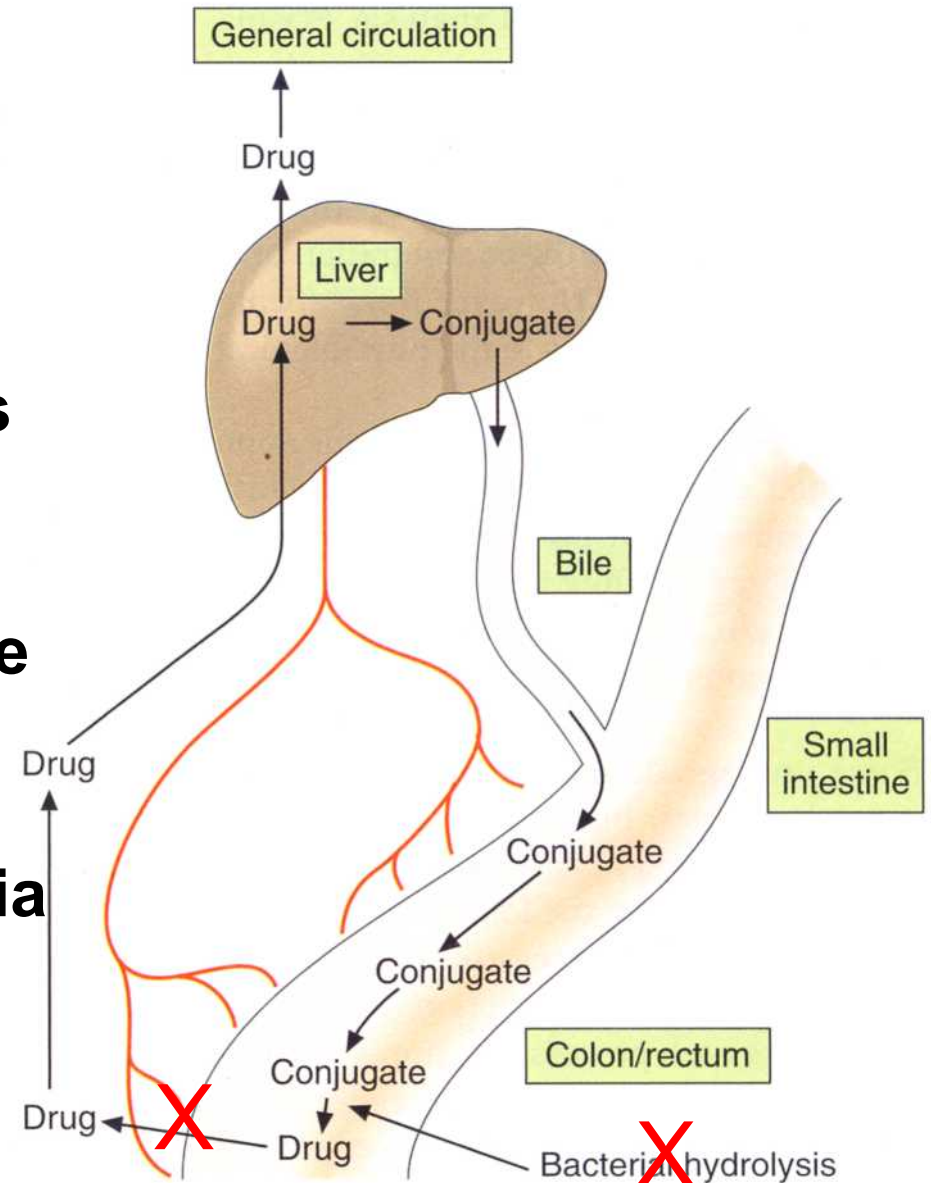
Cal una dosi major per via oral.

Varia considerablement d'unes persones a altres.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

CIRCULACIÓ ENTEROHEPÀTICA

- Alguns metabòlits conjugats hidròfils són excretats pels hepatòcits a la bilis mitjançant transportadors actius (ABS).
- Quan arriben a l'intestí, es reactiven (hidròlisi) i el F lliure es reabsorbeix.
- Prolonga l'efecte del fàrmac.
- La flora sapròfita és necessària per a la reactivació.



TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

METABÒLITS DE F AMB ACTIVITAT FARMACOLÒGICA

Hi ha F que només són farmacològicament actius després de ser metabolitzats (Profàrmac)

Table 8.3 Some drugs that produce active or toxic metabolites

Inactive (pro-drugs)	Active drug	Active metabolite	Toxic metabolite	See Ch.
Azathioprine	→	Mercaptopurine		16
Cortisone	→	Hydrocortisone		27
Prednisone	→	Prednisolone		27
Enalapril	→	Enalaprilat		18
Zidovudine	→	Zidovudine triphosphate		46
Cyclophosphamide	→	Phosphoramidate mustard	→ Acrolein	50
	Diazepam →	Nordiazepam	→ Oxazepam	36
	Morphine →	Morphine 6-glucuronide		40
	Halothane →		Trifluoroacetic acid	35
	Methoxyflurane →		Fluoride	35
	Paracetamol →		N-Acetyl-p-benzoquinone imine	16, 52

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

FACTORS QUE CONDICIONEN LA METABOLITZACIÓ DELS F

1. Temporals: edat
2. Genètics: sexe i control genètic de la dotació enzimàtica
3. Dietètics: dieta alimentària i contaminants alimentaris
4. Estats patològics: insuficiència hepàtica
5. Estats fisiològics: embaràs
6. Interaccions amb altres fàrmacs o altres substàncies (contaminants ambientals) capaços de modificar el metabolisme
 - 6a. Inducció enzimàtica
 - 6b. Inhibició enzimàtica

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

1. EDAT

El nounat i l'ancià metabolitzen els F més lentament; per tant, els nivells plasmàtics són més elevats.

El fetus té immadura metabòlica: al cap de 8 setmanes de gestació es dona la presència de citocrom P₄₅₀. La capacitat biotransformant va augmentant al llarg de la vida intrauterina. En el moment del part encara és inferior a la de l'adult i en les primeres setmanes de vida extrauterina augmenta.

Prematur: La immadura metabòlica és molt major.

El nounat també té immadura renal: risc d'intoxicació

Síndrome Kernicterus: insuficient glucuronidació de la bilirubina

Síndrome del nadó gris: insuficient glucuronidació del cloranfenicol

L'ancià té disminuïda la capacitat biotransformadora, perquè té una dotació enzimàtica inferior en el fetge. A més, pateix una reducció del flux hepàtic i renal.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

2. SEXE I FACTORS GENÈTICS

SEXE

Es detecten diferències entre nivells plasmàtics de F entre homes i dones, a causa de l'estat hormonal i l'activitat de determinats enzims

Testosterona: Disminueix la vida mitjana d'alguns F (antipirina -fenazona-)

Anabolitzants: Augmenten els nivells d'oxifenbutazona

Inhibeixen la glucuronidació (la unió de l'àcid glucurònic al F)

Anticonceptius orals: Inhibeixen el metabolisme d'antipirina i fenilbutazona

FACTORS GENÈTICS

No totes les races humanes tenen la mateixa capacitat transformadora.

Ex: Japonesos són acetiladors lents. Afecta les reaccions de metabolització que cursen amb acetilació.

Isoniazida (tt tuberculosi) es metabolitza preferentment per acetilació.

En els japonesos s'acumularà i tindrà més toxicitat. S'ha de reduir la dosi.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

3. DIETA

La influència de la dieta sobre el metabolisme depèn de:

Presència de contaminants que tinguen capacitat de provocar o d'inhibir enzims biotransformadors.

Equilibri dels principis immediats en la dieta. Abús de carbohidrats: els sistemes oxidatius funcionen més lentament. Per tant, el tipus o els hàbits de dieta influeixen en la metabolització.

4. ESTATS PATOLÒGICS

Els processos de metabolització del F es veuen profundament alterats en situacions en què el fetge està molt afectat. Ex: cal reduir la dosi d'ibuprofèn en pacients amb insuficiència hepàtica.

5. ESTATS FISIOLÒGICS: EMBARÀS

L'augment de progesterona provoca una inducció del sistema microsomal hepàtic.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

6a. INDUCCIÓ ENZIMÀTICA

Espècies animals exposades a agents químics que els són estranys han desenvolupat la capacitat de transformar-los en productes més hidrosolubles per a facilitar-ne l'eliminació de l'organisme mitjançant l'activitat de diferents enzims transformadors.

Molts d'aquests enzims es troben normalment en l'organisme en concentracions cel·lulars baixes, però la seua concentració pot augmentar de manera substancial en resposta a xenobiòtics específics (compostos estranys per a l'organisme).

La inducció enzimàtica seria aquest augment de la concentració dels enzims i és deguda a l'augment de la síntesi de l'enzim com a conseqüència de l'activació de la transcripció nuclear.

Aquesta inducció augmentarà la capacitat de l'organisme per a biotransformar o metabolitzar fàrmacs o altres compostos estranys.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

6a. INDUCCIÓ ENZIMÀTICA

Ocorre de manera destacada en el fetge.

Els inductors enzimàtics més coneguts són:

- Hidrocarburs aromàtics
- Barbitúrics: fenobarbital
- **Etanol**
- Anabolitzants

Ex: Fenobarbital: activa la síntesi de transferases.

Requereix la síntesi *ex novo* de la proteïna (enzim). La inducció enzimàtica consisteix en l'augment de la síntesi de l'enzim i no en l'activació de l'enzim latent.

Inductors d'enzims: També substàncies de la dieta:
Amines heterocícliques de carn a la brasa.

Verdures del gènere *Brassica* (col, coliflor, cabdell)

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

CONSEQÜÈNCIES CLÍNiques DE LA INDUCCIÓ ENZIMÀTICA

- ✓ El metabòlit del F és inactiu: En activar-se l'enzim es produeix una disminució en la intensitat i/o duració de l'efecte del F.
- ✓ El metabòlit del F és la forma activa del F: En activar-se l'enzim provocarà un augment de l'activitat.
- ✓ El metabòlit produeix un efecte tòxic: En activar-se l'enzim augmentarà la toxicitat.
- ✓ Un F inductor pot augmentar el metabolisme d'una substància endògena (p ex: Fenobarbital indueix la glucuronidació -glucuronidoconjugació- i facilita l'eliminació de bilirubina.
Aquest F és útil per a nounats amb nivells molt elevats de bilirubina

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. METABOLISME

6b. INHIBICIÓ ENZIMÀTICA

Els sistemes biotransformadors poden ser inhibits per diferents productes, inclosos els fàrmacs.

Conseqüència clínica:

Aquells F que tinguen un metabolisme inhibit experimentaran:

- augment de la seua semivida
- augment de la seua activitat farmacològica (excepció ProF)

La inhibició pot ser: reversible/irreversible

Ex: IMAO afecten el metabolisme d'apraclonidina

Aliments amb flavonoides (te, ceba, soia), inhibidors de citocrom P450;

El suc de pomelo també inhibeix C P450 (CYP3A4) a nivell intestinal, per això inhibeix el metabolisme de benzodiazepines, immunosupressors, antagonistes del Ca i altres F, que poden augmentar la seua biodisponibilitat i ser tòxics.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

- **Concepte d'excreció. Vies d'excreció**
- **EXCRECIÓ RENAL**
 - Mecanismes d'excreció
 - Concepte d'aclariment
 - Temps de semivida (vida mitjana) biològica d'eliminació
 - Factors que condicionen l'excreció dels F
- **EXCRECIÓ HEPATOBILIAR**
- **EXCRECIÓ PULMONAR**
- **EXCRECIÓ PER GLÀNDULA MAMÀRIA**
- **EXCRECIÓ PER LA SALIVA**
- **EXCRECIÓ MITJANÇANT HEMODIÀLISI**

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

CONCEPTE EXCRECIÓ. VIES D'EXCRECIÓ

RECORDEU: L'eliminació farmacològica consisteix en la desaparició irreversible del F de l'organisme i depèn del metabolisme i l'excreció.

Metabolisme: Conversió enzimàtica d'una substància química en una altra diferent.

Excreció: Eliminació de l'organisme d'un F que no ha experimentat canvis químics o eliminació del seu metabòlit.

Les vies d'eliminació de major a menor importància són:

Renal > biliar-entèrica > suor > saliva > llet materna

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

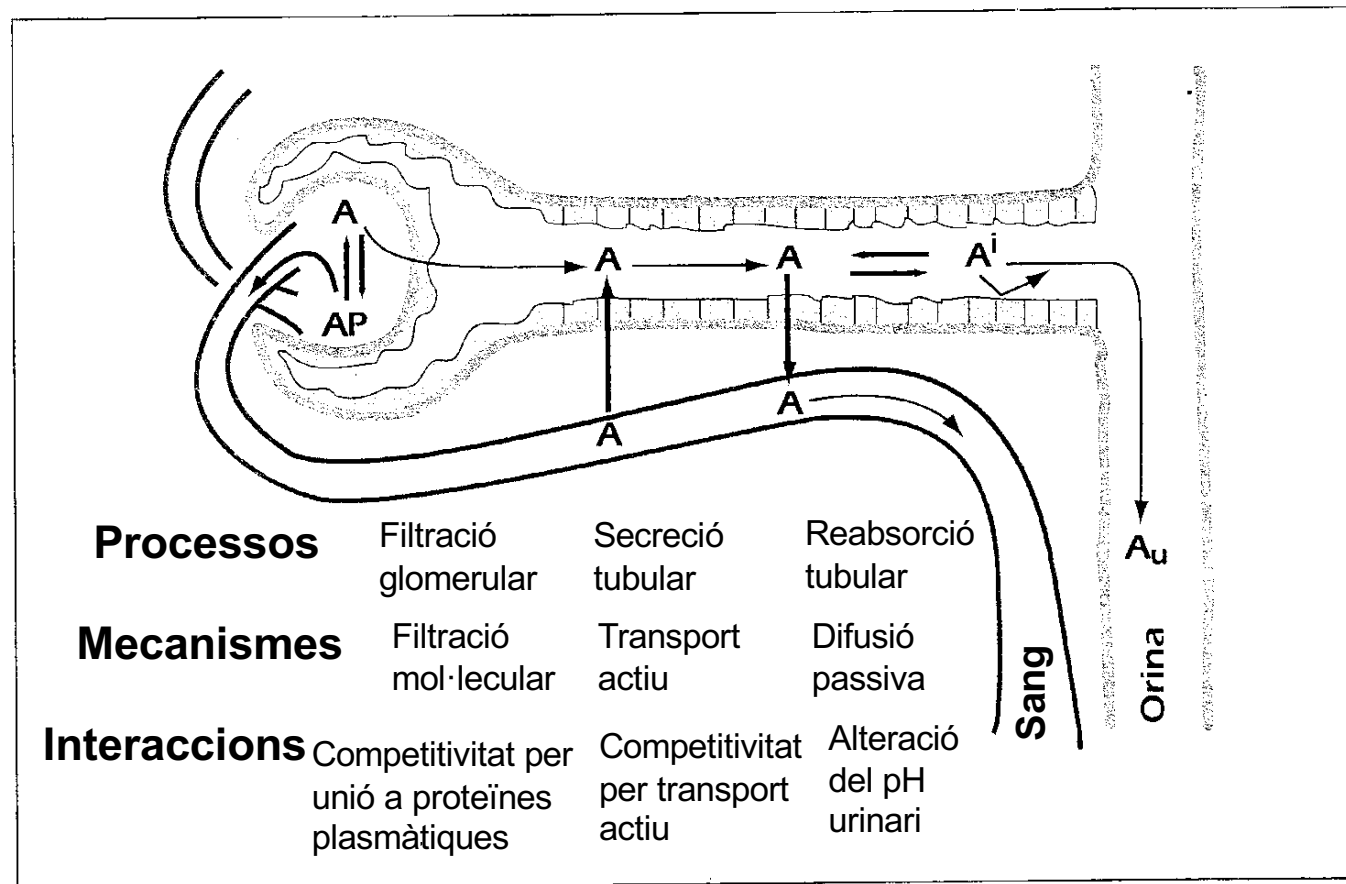
EXCRECIÓ RENAL. MECANISMES D'EXCRECIÓ

La quantitat total de F i metabòlits excretats per via renal resulta dels processos:

- **Filtració glomerular:** Filtració a favor d'un gradient.
Tots els fàrmacs a excepció de: F units a proteïnes plasmàtiques.
- **Reabsorció tubular:**
El filtratge glomerular travessa el túbul on es reabsorbeix quasi tota l'aigua del filtratge (volum d'orina és sols un 1% del filtratge)
A aquest nivell els F es poden reabsorbir per difusió passiva.
El pH de l'orina també és important:
 - F base dèbil s'excreta amb més facilitat en orina àcida.
 - F àcid dèbil s'excreta amb més facilitat en orina alcalina.
- **Secreció tubular:**
Excreten substàncies àcides i bàsiques per transport actiu des del plasma a l'orina. Hi ha molècules transportadores. Hi ha dos mecanismes transportadors diferents: àcids i bases.
Pot establir-se competència entre fàrmacs per aquesta secreció tubular.
És un procés saturable.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

Excreció renal = Filtració glomerular - Reabsorció tubular + Secreció tubular



MECANISMES D'EXCRECIÓ RENAL DELS FÀRMACS

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

EXCRECIÓ RENAL. CONCEPTE D'ACLARIMENT. TEMPS DE VIDA MITJANA O DE SEMI-VIDA BIOLÒGICA D'ELIMINACIÓ ($T_{1/2}$)

ACLARIMENT: Sinònim de depuració (*Clearance*).

Aclariment d'un F indica la capacitat de l'òrgan per a eliminar-lo.

S'expressa com el nombre de ml de plasma que l'òrgan aclareix per unitat de temps.

Aclariment: els ml de fàrmacs que són eliminats totalment.

$$Cl = (C_u \times V) / C_p = \text{ml/min}$$

En el cas d'**aclariment renal**:
Cu= Concentració urinària del F
V= Flux urinari
Cp= Concentració plasmàtica del F

Valors alts impliquen que el F s'elimina abans.

$T_{1/2}$: Temps necessari perquè la concentració plasmàtica d'un F es reduïska a la meitat.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

FACTORS QUE CONDICIONEN L'EXCRECIÓ DEL F

- **Característiques individuals:**
 - Dotació genètica
 - Sexe
 - Edat
 - Hàbits dietètics
- **Ambientals:** Exposició a contaminants ambientals
- **Estats patològics:** Redueixen la funció renal o hepàtica.
Redueixen l'aclariment dels F
- **Interaccions amb altres fàrmacs o altres substàncies capaços de modificar l'excreció:**
 - Competició pel transport actiu renal
Ex: Probenecid + Penicil·lines
 - Canvis en el pH urinari

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

EXCRECIÓ HEPATOBILIAR

EXCRECIÓ BILIAR: S'eliminen principalment per la bilis per secreció activa utilitzant sistemes de transport:

- Substàncies amb elevat pes molecular
- Substàncies amb grups polars
- Compostos no ionitzables
- Alguns compostos organometàl·lics

EXCRECIÓ INTESTINAL: F passen de la sang a la llum intestinal per difusió passiva a favor d'un gradient de concentració.

EXCRECIÓ PULMONAR

Aquesta via d'eliminació la utilitzen els F volàtils que s'administren per diferents vies d'absorció però que s'eliminen a través del parènquima pulmonar (alvèols). Ex: Anestèsics volàtils (halotà), fàrmacs balsàmics, etanol.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

EXCRECIÓ A TRAVÉS DE LA LLET

L'excreció dels F per la llet pot fer que aquests F arriben al lactant i originen reaccions tòxiques.

Els F passen a la llet per difusió passiva: F liposolubles, no ionitzats i no units a proteïnes plasmàtiques.

El pH de la llet materna és lleugerament més àcid que el de la sang materna, per això s'acumularan en la llet els F que siguen base dèbil (nicotina, cafeïna, morfina).

EXCRECIÓ A TRAVÉS DE LA SALIVA

L'excreció a través de saliva és poc important des del punt de vista quantitatiu i a més la major part del F excretat per la saliva passa al tub digestiu i es pot reabsorbir.

Habitualment els F passen a la saliva per difusió passiva. Sols existir una bona correlació entre nivells de F en la saliva i nivells de F en el plasma.

Hi ha F que passen a la saliva per transport actiu.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ELIMINACIÓ. EXCRECIÓ

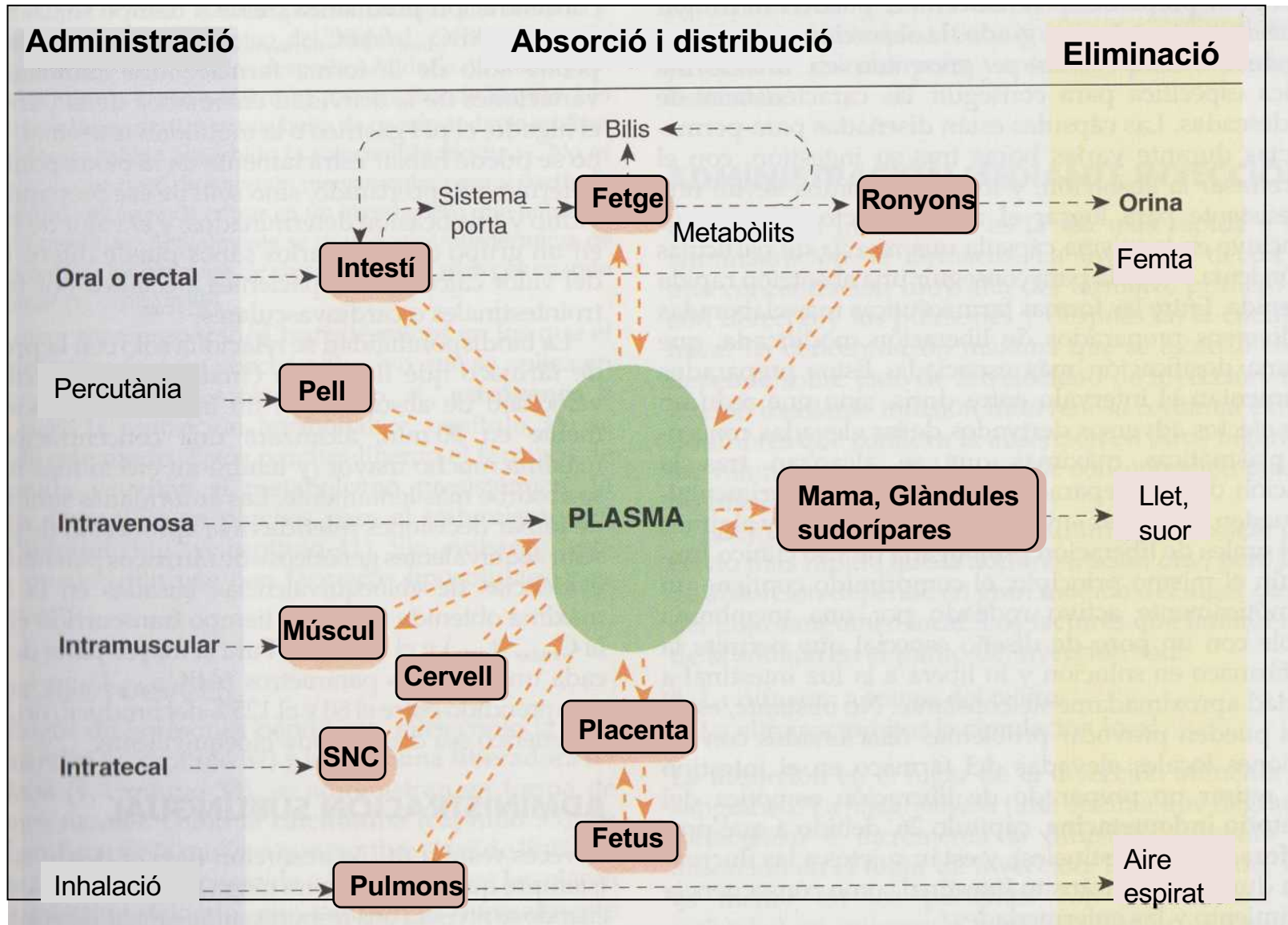
EXCRECIÓ MITJANÇANT HEMODIÀLISI

Individus sotmesos a hemodiàlisi és fàcil que hagen de ser tractats d'altres malalties. Aquests F hauran de ser eliminats amb l'hemodiàlisi perquè, si no, serien tòxics.

FACTORS QUE INFLUEIXEN EN L'HEMODIÀLISI DE F:

- **Dimensió del F:** molècules petites són F més fàcilment dialitzables.
- **Volum de distribució del F:** Els F lipòfils tenen major VD, es metabolitzen generalment i són menys dialitzables que els F hidròfils ($< V_d$). En aquests pacients només és necessari augmentar la dosi del F hidròfils, que arriben inalterables als ronyons i són més fàcilment dialitzables.
- **Grau d'ionització del F:** Els F amb grau d'ionització elevat són més fàcilment dialitzables, no es reabsorbeixen (difusió passiva) a circulació sistèmica.
- **Percentatge d'unió a proteïnes plasmàtiques.** Només la fracció lliure és dialitzable. El F amb un percentatge elevat no serà dialitzable.

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. RESUM

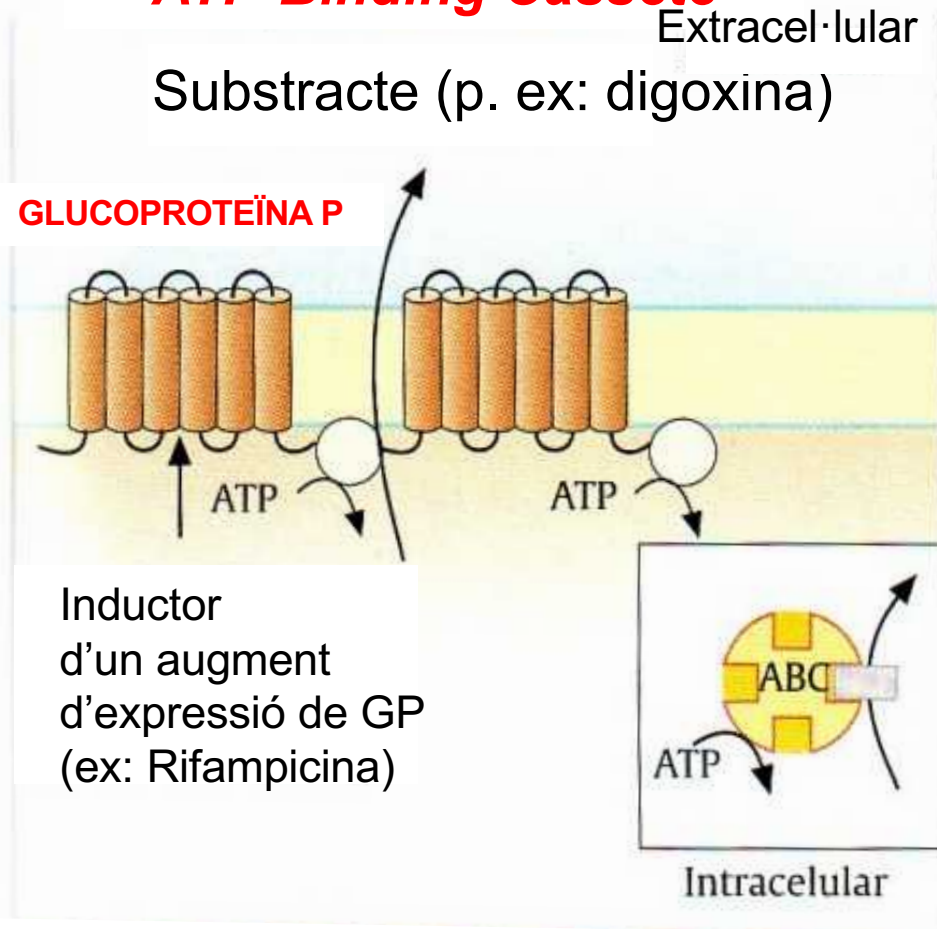


TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ANNEX.

TRANSPORTADORS

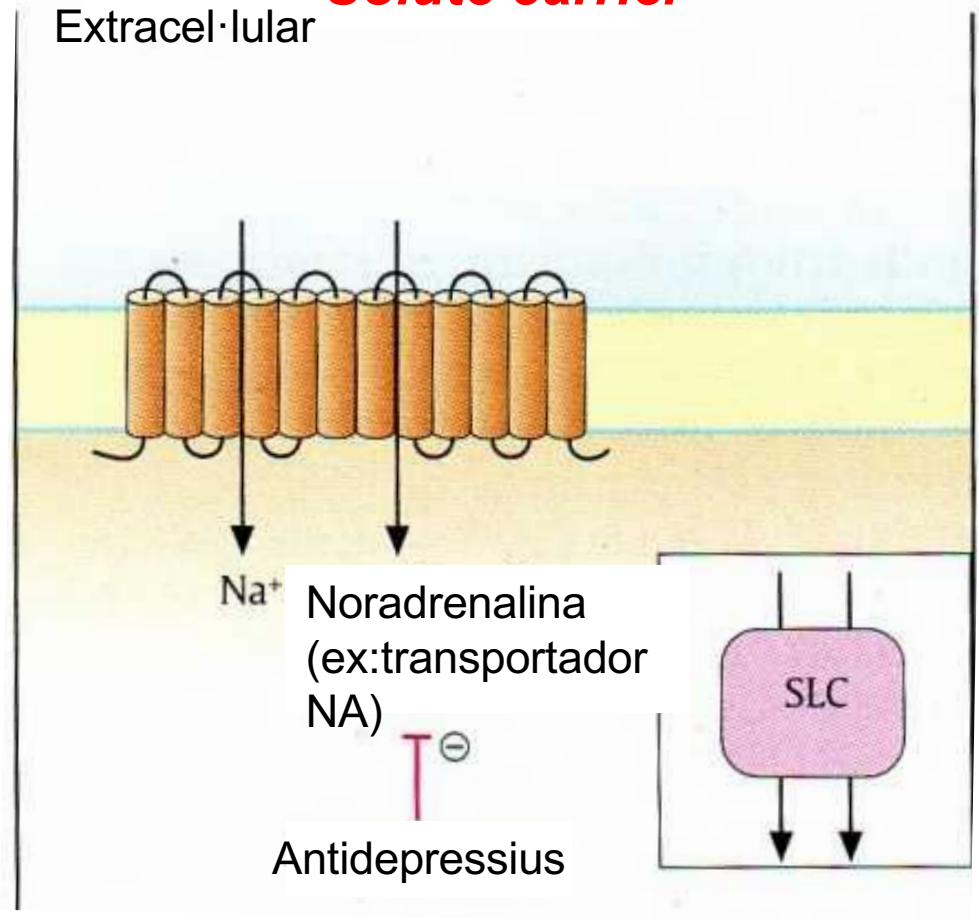
TRANSPORTADORS ABC

ATP-Binding Cassete



TRANSPORTADORS SLC

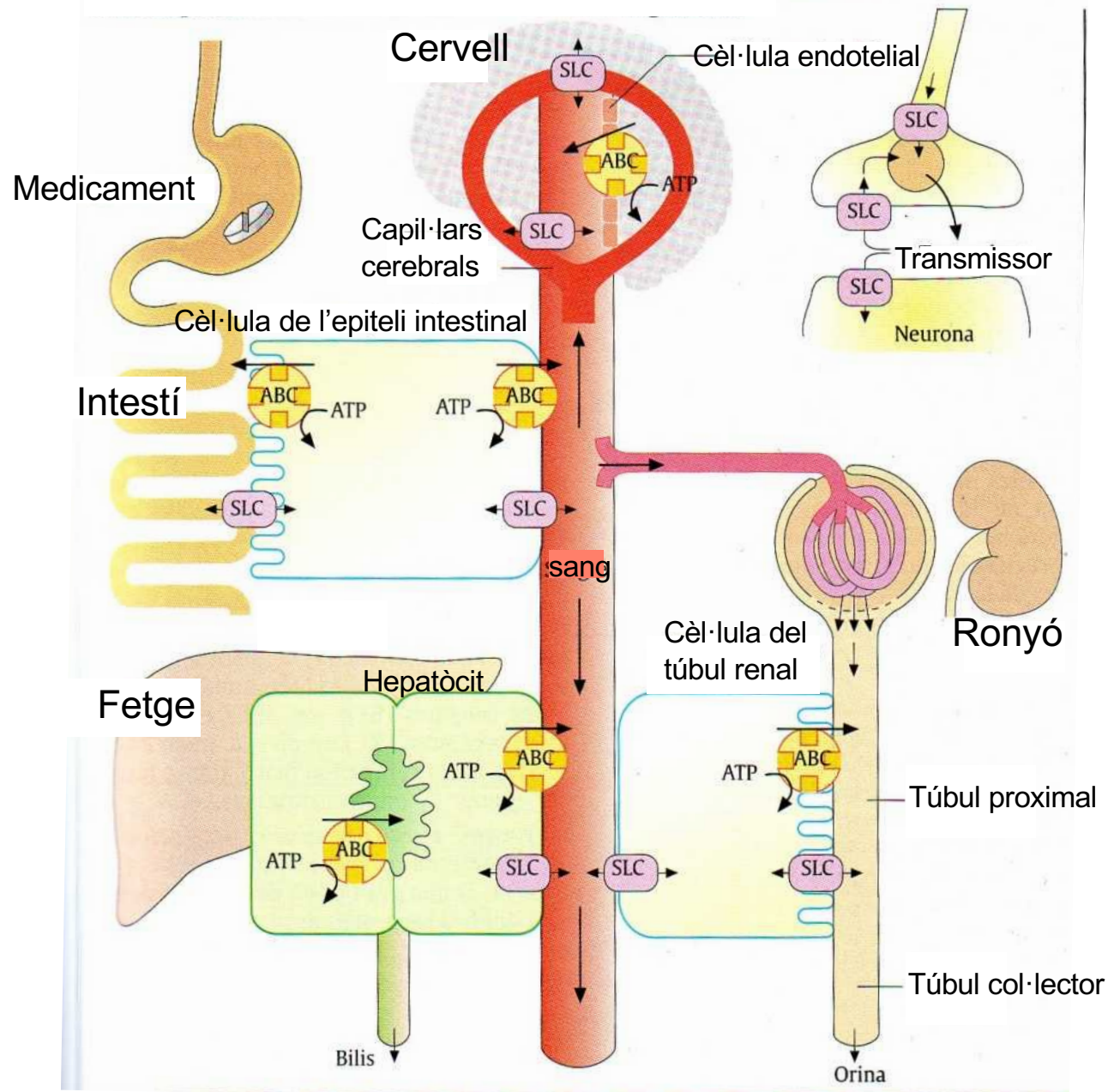
Solute carrier



- Les proteïnes ABC són transportadors actius. Els més coneguts són els de la superfamília **glucoproteïna P**, que TRAUEN els F de la cèl·lula (resistències a F).
- La superfamília SLC són proteïnes de transport facilitat. Moltes SLC serveixen de blanc farmacològic o participen en l'absorció de fàrmacs (p. ex. antidepressius)

TEMA. 1.2. FARMACOCINÈTICA. ANEXE. TRANSPORTADORS

TRANSPORTADORS DE MEMBRANA EN L'ORGANISME



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

VIES D'ADMINISTRACIÓ:

1. Enterals

Via oral

Via sublingual

Via rectal

2. Parenterals

Via intravenosa

Via intramuscular i via subcutània

3. Altres vies

Via intratecal, via epidural i via intraventricular

Via intraarterial

Via intraperitoneal

Via epidèrmica o dèrmica

Via nasal, via conjuntival, via vaginal i via uretral

Via inhalatòria

Recordeu: Biodisponibilitat: Indica la fracció o quantitat de F que accedeix inalterada a la circulació sistèmica i està disponible per a accedir als teixits i produir un efecte.

M^a Carmen González Mas
Grau Òptica i Optometria

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

1. VIES ENTERALS

1.1. VIA ORAL

Còmoda, barata i unipersonal

Requereix voluntarietat i capacitat de deglutir.

No s'han d'utilitzar: F que irriten la mucosa, en pacients inconscients, en intervencions quirúrgiques o vòmits

MUCOSA GÀSTRICA I INTESTINAL

Mucosa gàstrica: pH estómac

Mucosa intestinal: superfície extensa, àmplia irrigació sanguínia
pH més prop de la neutralitat

Biodisponibilitat es pot veure reduïda:

efecte 1r pas hepàtic

presència d'aliments o d'altres fàrmacs

- Preparats amb coberta entèrica: Eviten l'absorció en l'estómac

- Preparats d'alliberament mantingut:

Fan que l'absorció siga més lenta

Permeten reduir les fluctuacions plasmàtiques

Permeten reduir el nombre de preses del F

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

1.2. VIA SUBLINGUAL

El F es col·loca davall la llengua, on es dissol.

MUCOSA BUCAL

F molt liposolubles s'absorbeixen per aquesta via per difusió passiva. Arriben directament a la vena cava superior, no es veuen sotmesos:

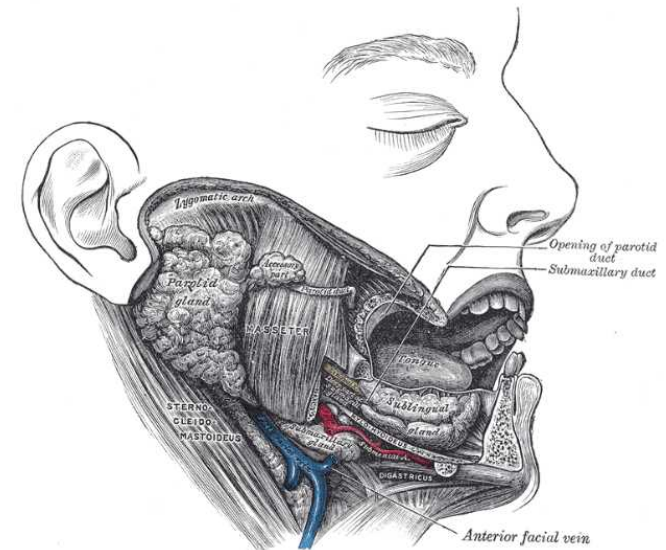
- enzims digestius
- efecte 1r pas hepàtic

La velocitat d'absorció és ràpida.

Nitrats com a antianginosos

Nifedipina per a crisis hipertensives

Diazepam per a crisis d'ansietat



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

1.3. VIA RECTAL

Supositoris i ènemes

MUCOSA RECTAL

Els fàrmacs no pateixen degradació per enzims digestius.

No s'evita l'efecte de 1r pas hepàtic.

Via incòmoda.

No requereix voluntarietat.

L'absorció és lenta i incompleta.

S'utilitza:

- Per a l'administració de F que produeixen irritacions gastrointestinals o que són destruïts per enzims digestius o amb olor o sabor desagradable.
- Com a alternativa en pacients amb vòmits, inconscients o sotmesos a tractament quirúrgic.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

2. VIES PARENTERALS

S'utilitzen per a l'administració de F que es degraden per acció d'enzims digestius, o inestables en el pH de l'estómac o amb efecte 1r pas hepàtic molt intens.

2.1. VIA INTRAVENOSA

Quan s'usa no hi ha procés d'absorció.

Permet administrar grans volums de F així com F d'elevat pes molecular.

Permet administrar F que són irritants per via subcutània o intramuscular.

Via d'elecció en situacions d'emergència.

Inconvenients:

Dependència de personal especialitzat.

Possibilitat de reaccions greus.

Perill d'embòlies i contaminacions (infeccions).

2.2. VIA INTRAMUSCULAR I VIA SUBCUTÀNIA

El F ha de difondre en el líquid intersticial del teixit corresponent, travessar la paret capil·lar i ingressar en la circulació sistèmica per difusió simple.

La vascularització és major en la via intramuscular.

Absorció ràpida: i.v. > i.m. > s.c.

L'absorció més ràpida i regular és la via intravenosa

**Exemple: i.m. DEPÒSITS. Alliberament sostingut en el temps.
Anticonceptius.**

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

3. ALTRES VIES

3.1. VIA INTRATECAL, EPIDURAL I INTRAVENTRICULAR

Accés al SNC de F que travessen malament la barrera hematoencefàlica

EPIDURAL: El F s'introdueix en l'espai epidural des del qual difon a l'espai subaracnoidal, beines de les arrels nervioses i vasos.

INTRATECAL: F en l'espai subaracnoidal LCR.

INTRAVENTRICULAR: F en els ventricles cerebrals.

Dificultat tècnica

Risc de toxicitat i infeccions

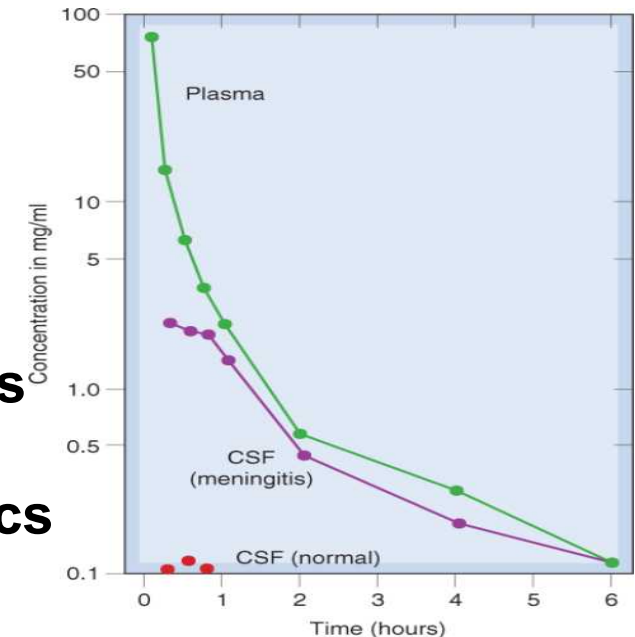
Ex: Administració d'opiacis en situacions especials

3.2. VIA INTRAARTERIAL

Per administració de F vasodilatadors antitrombòtics o F quimioteràpics. També arteriografies.

3.3. VIA INTRAPERITONEAL

El F s'introdueix en el peritoneu. S'utilitza sobretot en animals d'experimentació



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Tienamicina
(carbapenem) en plasma
i en LCR

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

3.4. VIA EPIDÈRMICA O DÈRMICA

Normalment actuen localment a nivell de la pell.

També existeix la **VIA TRANSDÈRMICA**: utilitza pegats que cedeixen de manera contínua una quantitat de F programada per un període de temps. Només els F molt liposolubles travessen la pell.

Ex: Pegats de Nicotina: Deshabitució del tabac

Pegats de Nitroglicerina: Angina de pit

Pegats de Fentanil: Dolors intensos

Pegats de Rivastigmina: Malaltia d'Alzheimer

3.5. VIA NASAL, CONJUNTIVAL, VAGINAL, URETRAL

Actuen localment a nivell de les respectives mucoses.

Tractaments tòpics.

3.6. VIA INHALATÒRIA

Administració de F localment en les vies respiratòries

Ex.: anestèsics volàtils, antiasmàtics.

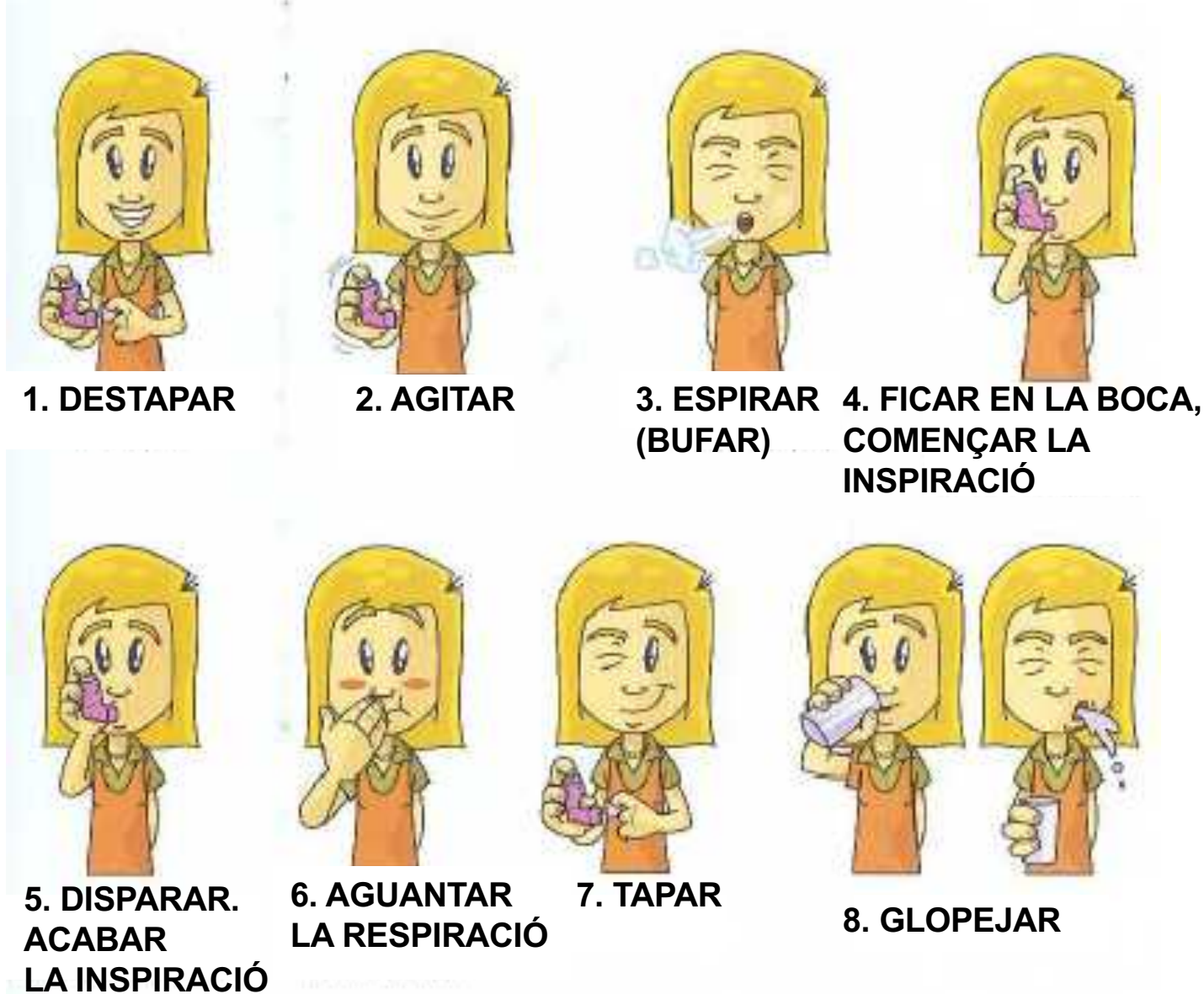
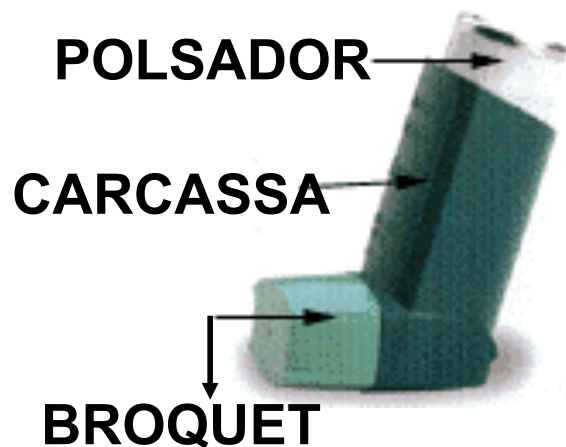
TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES COMPLEXES

Via inhalada	Dispositiu per a inhalació: Cartutxos pressuritzats (<i>aerosol</i> / cambra) Dispositius de pols seca
Via nasal	Gotes nasals <i>Aerosol</i> / esprais nasals
Via subcutània	Xeringues Dispositius per a autoinjecció
Via oftàlmica	Col·liris i altres
Via òtica	Gotes òtiques
Via transdèrmica	Pegats d'absorció transdèrmica
Via vaginal	Cremes i gels vaginals Òvuls/comprimits (+/- aplicador) Anell vaginal
Via rectal	Ènemes/Espumes rectals Supositoris
Preparats extemporanis	Via oral: xarops Via òtica: gotes Via oftàlmica: gotes

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

VIA INHALADA CARTUTX PRESSURITZAT



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

CAMBRA D'INHALACIÓ

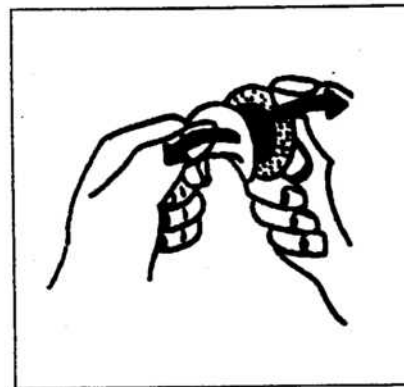


TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

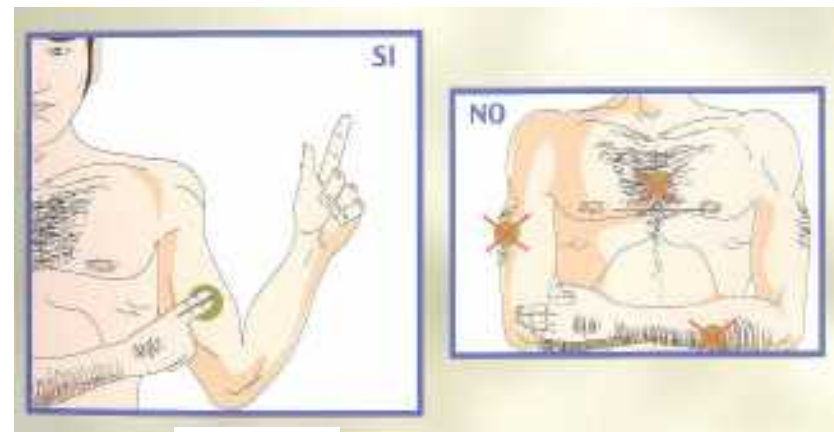
VIA TRANSDÈRMICA

PEGAT TRANSDÈRMIC

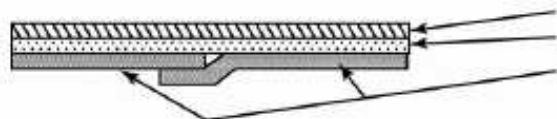
1. Respecte a la zona d'aplicació del pegat, vegeu les instruccions incloses en el medicament o consulteu el vostre farmacèutic.
2. No l'apliqueu sobre la pell magolada o danyada o amb pèls.
3. No l'apliqueu sobre plecs cutanis ni davall de roba ajustada i canvieu-lo de lloc amb regularitat.
4. Apliqueu-lo amb les mans netes i seques.
5. Netegeu i assequeu completament l'àrea d'aplicació.
6. Retireu el pegat de l'envàs, no toqueu el costat del fàrmac.
7. Col·loqueu-lo sobre la pell i pressioneu amb fermesa. Friccioneu els marges per a tancar-lo hermèticament.
8. Retireu i substituïu segons les instruccions.



Pas 6



Pas 7

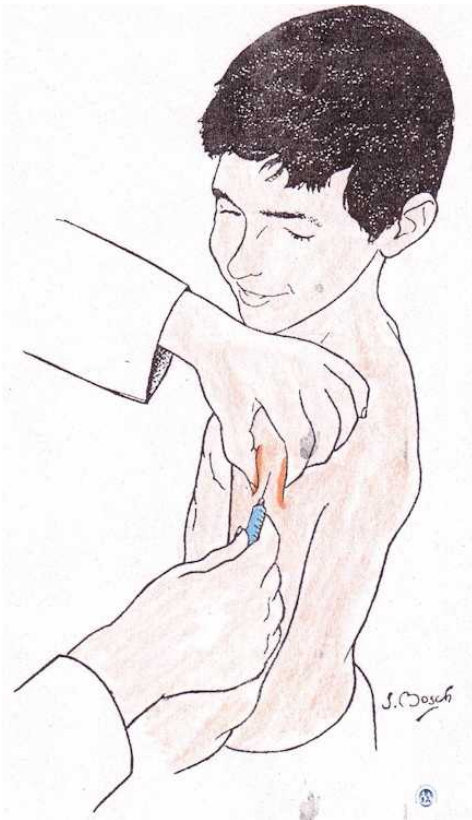


1. PET/EVA Backing Film
2. Adhesive/Drug Layer
3. Overlapped Release Liner

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS

VIA SUBCUTÀNIA

XERINGUES



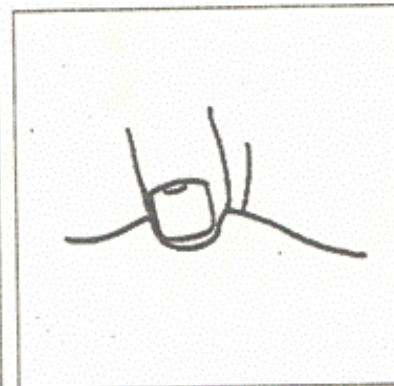
MATERIALS NECESSARIS: Xeringa amb el medicament que s'administrarà (sense aire), agulla (G25, curta i fina: col·locada sobre la xeringa), desinfectant, cotó hidròfil, esparadrap.

TÈCNICA:

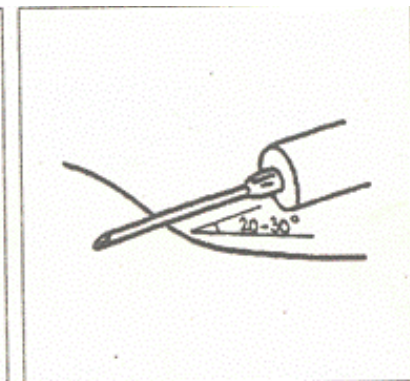
1. Renteu-vos les mans.
2. Tranquil·litzeu el pacient i expliqueu-li el procés.
3. Descubriu l'àrea on injectareu (braç, cuixa, abdomen)
4. Desinfecteu la pell.
5. Pessigueu un plec cutani.
6. Introduïu l'agulla en la base del plec cutani a un angle de 20 a 30 graus.
7. Solteu la pell.
8. Aspireu breument; si apareix sang: retireu l'agulla, substituïu-la per una de nova, si és possible, i comenceu una altra vegada des del punt 4.
9. Injecteu lentament (0,5-2 minuts).
10. Retireu l'agulla ràpidament.
11. Pressioneu amb cotó hidròfil estèril en l'obertura. Fixeu-lo amb un esparadrap.
12. Vigileu la reacció del pacient i tranquil·litzeu-lo una altra vegada si cal.
13. Netegeu: tireu els rebutjos de manera que ningú pugui tallar-se ni punxar-se; renteu-vos les mans.



Pas 3



Pas 5



Pas 6

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

VIES D'ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

- VIA TÒPICA (local)

- INJECCIÓ OCULAR

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

VIA TÒPICA

ABSORCIÓ

BIODISPONIBILITAT: És la fracció de la dosi aplicada del fàrmac que penetra a través d'estructures oculars i aconsegueix arribar al seu lloc d'acció (concentració, lloc d'acció i temps). Els factors que la modifiquen a nivell ocular:

- **Fisiològics / patològics :**
 - **parpelles** (reflex de tancar les parpelles)
 - **llàgrima** (excessiva pot provocar aclariment F)
 - **còrnia** (si l'epiteli està alterat, pot augmentar)
 - **conjuntiva i escleròtica**
 - **iris, cos ciliar** (inflamació: hi ha més proteïnes en l'humor aquós a les quals s'uneix el F).
- **Fàrmac: propietats físiques-químiques i formulació - estabilitat**

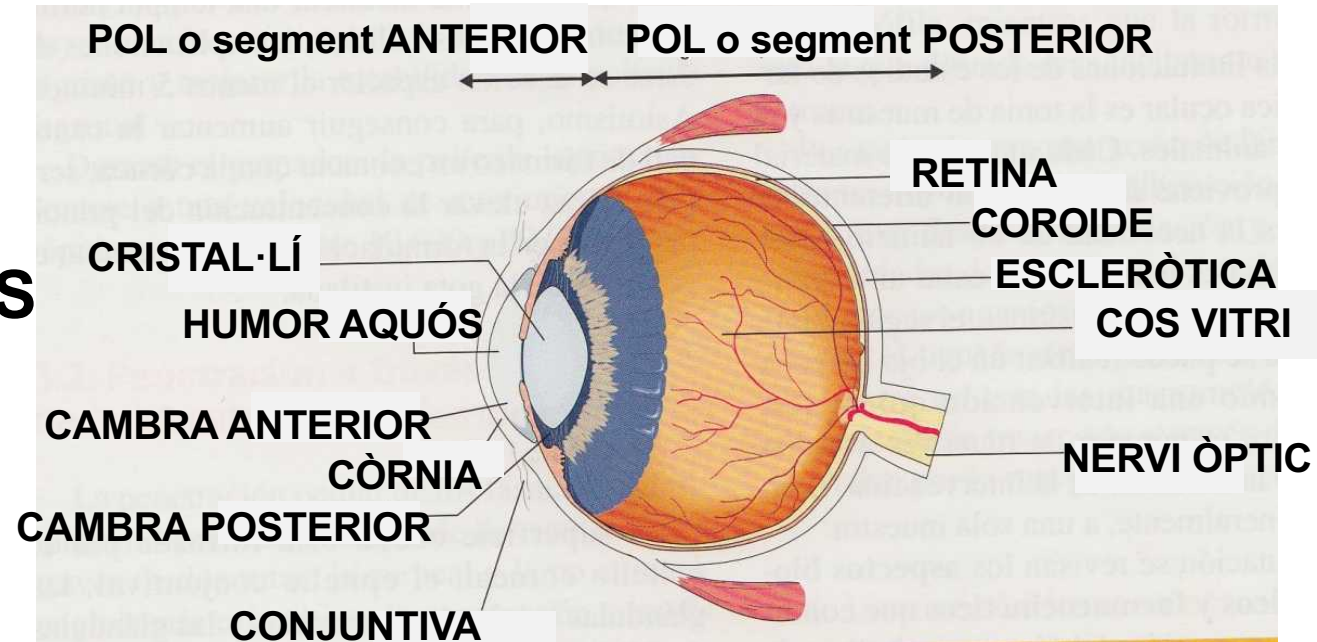
METABOLISME

Les llàgrimes, la còrnia i l'humor aquós contenen molts enzims metabolitzadors de fàrmacs (p. ex. lisozims en les llàgrimes).

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

VIA TÒPICA

PRINCIPALS ESTRUCTURES OCULARS



ELIMINACIÓ DE L'ULL

La barrera de la còrnia fa que només l'1-5% del F arribi a l'humor aquós i iris. Part del F instil·lat travessarà la conjuntiva i arribarà a la circulació sistèmica. També part del F drenarà amb les llàgrimes, arribarà a les fosses nasals, s'absorbirà a través de la mucosa nasal i arribarà també a circulació sistèmica. S'eliminarà a través dels ronyons, principalment.

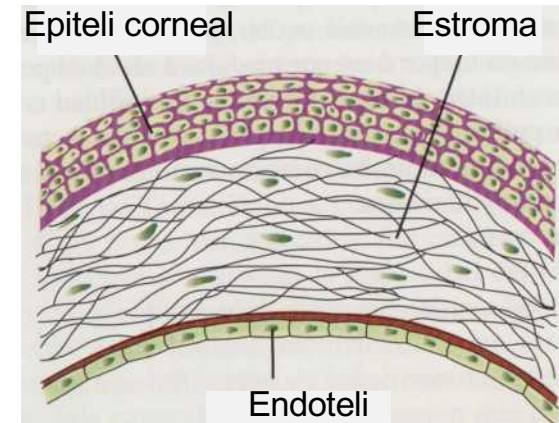
TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

RECORDATORI

Components de la pel·lícula precorneal (LACRIMAL)



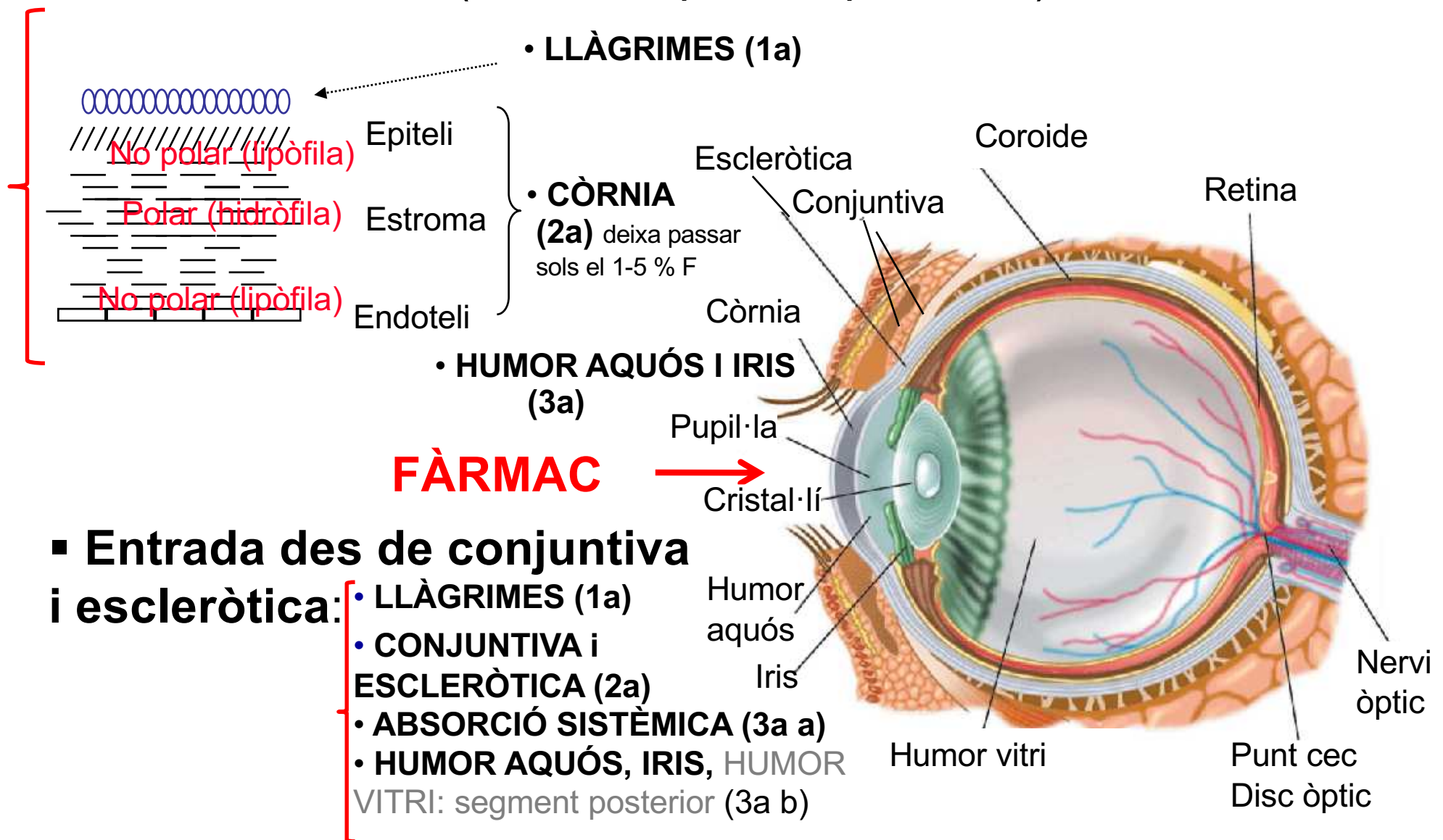
Estructura de la còrnia



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

FORMES D'ENTRADA D'UN FÀRMAC EN L'ULL APLICAT PER VIA TÒPICA

- **Entrada corneal** (la més important per als F):



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

FORMES FARMACÈUTIQUES OFTÀLMIQUES

Són preparacions estèrils líquides, semisòlides o sòlides, destinades a ser administrades en el globus ocular o en la conjuntiva, o bé a ser inserides en el sac conjuntival.

Classificació:

1. Col·liris
2. Banyes oculars
3. Pólvores per a col·liris i banyes oculars
4. Preparacions oftàlmiques semisòlides
5. Inserts oftàlmics
6. Altres preparacions oftàlmiques:
 - lents de contacte
 - irrigació contínua →
 - *Lid scrubs* (netejadors de parpelles)
 - Esprais
 - Compreses de cotó (*cotton pledgets*)
 - Implants intravítrics



Dispositiu d'irrigació ocular. Col·locació per a la correcta rentada ocular

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS.

ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

1. COL·LIRI

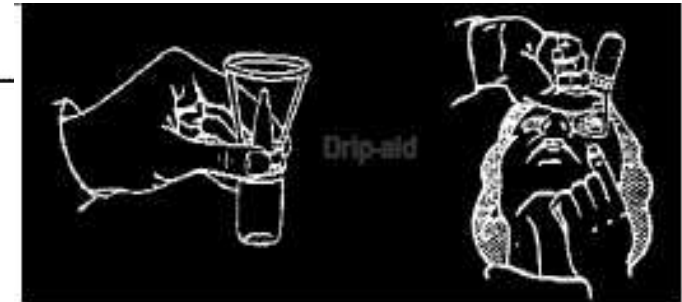
Dissolucions o suspensions estèrils, aquoses o olioses, d'un o més principis actius, destinats a la seua instil·lació en l'ull.

- Les preparacions aquoses en envasos multidosi contenen un conservant antimicrobià apropiat i a la concentració adequada, excepte quan la preparació té suficients propietats antimicrobianes. Si es prescriu un col·liri sense conservants, ha de subministrar-se en envasos d'una dosi (monodosi).
- Els **col·liris dissolució** són límpids i estan pràcticament exempts de partícules. Els **col·liris suspensió** poden presentar un sediment, que es dispersa fàcilment per agitació, de tal manera que la suspensió originada és bastant estable per a administrar la dosi correcta.
- Els envasos multidosi tenen un volum màxim de 10 mL i el període de caducitat una vegada obert no supera les 2-3 setmanes

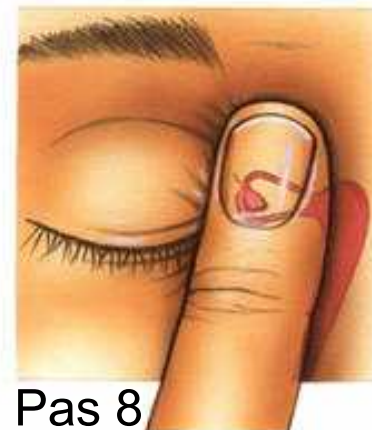
TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

ADMINISTRACIÓ COL·LIRI

1. Renteu-vos les mans.
2. No toqueu el comptagotes obert.
3. Mireu cap amunt.
4. Tireu cap avall de la parpella inferior per a fer un 'saquet'.
5. Porteu el comptagotes tan a prop com siga possible del 'saquet' sense que arribe a tocar l'ull.
6. Instil·leu la quantitat de gotes prescrites en el 'saquet', sense que toque l'ull.
7. Tanqueu l'ull durant uns dos minuts. No el tanqueu massa fort.
8. L'excés de líquid es pot netejar amb un drap, al voltant dels ulls i galta.
9. Oprimiu el cant intern de les parpelles per a evitar el pas del F al nas.
10. Si utilitza més d'un tipus de gota ocular, espereu almenys 5-10 minuts abans d'aplicar les gotes següents.
11. Les gotes oculars poden produir una sensació de cremor. que hauria de durar pocs minuts. Si dura més, consulteu el metge o farmacèuti



Passos 4 i 5



Pas 8



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

REQUISITS DELS COL·LIRIS

-Limpidesa, neutralitat, isotonia, esterilitat.

- **LIMPIDESA (transparència)**

Suspensions: no poden contenir partícules de $\varnothing > 90 \mu\text{m}$
i poques de $\varnothing > 50-20 \mu\text{m}$ per a no abrasar l'epiteli de la còrnia.

Els col·liris es barrejaran amb les llàgrimes. Si són col·liris molt viscosos, és a dir, que tenen resistència a fluir, les parpelles han d'exercir gran pressió per a tancar-se i dona sensació de malestar i irritació.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

REQUISITS DELS COL·LIRIS

- **NEUTRALITAT (ajust del pH)**

- Les llàgrimes tenen un cert poder de tampó, pH fluid lacrimal = 7,4-7,7. Hi ha variacions intra- i interindividuals, en despertar-se pH 6,6, àcid en persones amb lents de contacte, alcalí en nadons.

- Ajust del pH: l'ideal és que el col·liri mantinga un pH pròxim al de la llàgrima per a evitar sensació de dolor i irritació. No obstant això, els pH de màxima estabilitat i de màxima biodisponibilitat del P.A. raras vegades coincideixen amb el pH de la llàgrima.

- Per a corregir en la mesura del possible aquest problema cal afegir una substància tampó en el col·liri que mantinga en l'envàs un pH el més pròxim possible al d'estabilitat del P.A. i que, al mateix temps, quan el col·liri s'instil·le en l'ull mantinga un pH pròxim al fisiològic i també de màxima biodisponibilitat del P.A.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

REQUISITS DELS COL·LIRIS

- **ISOTONIA**

Les llàgrimes són isotòniques respecte al plasma (sol. 0,9% NaCl)

L'ull sa pot tolerar fàcilment desviacions respecte a la isotonicitat, però en l'ull malalt es fa aconsellable que el col·liri mantinga aquesta isotonicitat.

Els diferents P. A. influeixen en el punt isotònic.

Aplicació de solucions hipotòniques: Disminueixen l'osmolaritat i es produeix una sensació de molèstia i irritació, i augmenta la secreció lacrimal per a perdre aigua i poder restablir la isotonicitat (es restableix després d'1-2 min). Augmenta la concentració del P. A. en la superfície de l'ull. Provoca unflor de la còrnia i exerceix pressió sobre les terminacions nervioses amb efecte anestèsic.

Aplicació de solucions hipertòniques: El flux és invers, tendeixen a retenir aigua en la superfície de l'ull per a contrarestar l'augment de la concentració de sal. És útil per als edemes (l'aigua de l'interior dels teixits ix cap a la superfície ocular). També disminueix la concentració de qualsevol substància en la superfície de l'ull (s'usen per a rentar els ulls en cas d'esquitxades amb alguns productes químics).

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

REQUISITS DELS COL·LIRIS

• ESTERILITAT

- Col·liris no estèrils: infeccions oculars i possible pèrdua de visió.
 - Problema: conservació de l'esterilitat durant el seu ús, ja que entre i durant les aplicacions pot contaminar-se (diferències amb unidosi).
 - Infeccions provocades per instil·lació: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *colibacils*, *Pseudomonas aeruginosa*: molt resistent (posseeix un enzim que degrada protoglican, col·lagen de la còrnia), *virus*.
 - Solució: addició de conservants (èsters de *p*-hidroxibenzoic)
- Norma general: No s'ha d'utilitzar un col·liri molt de temps després de la primera obertura del recipient (2-3 setmanes).**

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

FORMULACIÓ DE COL·LIRIS

a. PRINCIPIS ACTIUS: puresa elevada.

b. VEHICLES

- Aigua.
- Altres vehicles: Olis altament purificats (soia, ricí, sèsam): col·liris oliosos. Les solucions olioses provoquen sovint al·lèrgies de contacte i irritacions.

c. COADJUVANTS

- ser compatibles amb P.A.(s) i la resta de components
- ser compatibles amb el material de condicionament
- ser termoestables durant l'esterilització per calor
- no influir en l'acció farmacològica buscada
- utilitzar la concentració mínima que siga efectiva

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

COADJUVANTS:

- **Substàncies isotonitzants**

Clorur sòdic (ben tolerat, no irritant), sulfat sòdic, nitrat potàssic, clorur potàssic

- **Mescles reguladores, ajust pH:** també isotonitzants

Àcid bòric pH 5

Àcid bòric/ tetraborat sòdic pH 6,8-9,1

Àcid bòric/ acetat sòdic pH 5,0-7,6

Àcid bòric/ propionat sòdic pH 5,0-8,2

Fosfat monosòdic/ Fosfat disòdic pH 5,4-8,0

Àcid acètic/ acetat sòdic pH 4,0-6,6

- **Antioxidants:** (per P. A. oxidable: epinefrina, fisostigmina...)

Metabisulfit sòdic (0,1%), pirosulfit sòdic, tiosulfat sòdic, sulfit sòdic, àcid ascòrbic, àcid isoascòrbic, tiourea (1%), cisteïna, acetilcisteïna

- **Quelants:** EDTA Na (0,1%), sulfat de 8-hidroxiquinolina (0,1%)

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS.

ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

COADJUVANTS:

- **Tensioactius:** Polisorbat 20, 60, 80 (0,1%), Triton®WR 1339, Lecitines, Pluronic® F-68.

- Afavoreixen el contacte amb la superfície de l'ull.
- Augmenten la solubilitat del P.A.
- Si emulsionen la capa lipídica exterior: afavoreixen l'absorció del P. A.
- Inconvenients: formen complexos amb els conservants antimicrobians, per la qual cosa modifiquen la mida de les gotes instil·lades, possible error en el dosatge.

- **Viscositzants**

- Augmenten el contacte del col·liri amb els teixits i prolonguen la humidificació de superfície (ulls secs).
- Disminueixen la sedimentació de partícules en suspensió.
- Èters de cel·luloses: **HPMC**, MC, HEC, **CMC** Na.
- Derivats vinílics: PVA: acetat de polivinil (1-2%), PVP: polivinilpirrolidona.
- Dextrà 70 (llàgrimes artificials).
- Carbopol, poliacrilamida (Gelamide®250), Polioxietilè (POE).
- Sal sòdica de l'**àcid hialurònic**: facilita la cicatrització.
- Sal sòdica del condroitin sulfat (Mesoglican®): llàgrimes artificials.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS.

ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

COADJUVANTS:

• Conservants antimicrobians

Se seleccionen de manera que siguin compatibles amb els altres components del col·liri i que romanguen actius durant tot el període en què s'utilitza el col·liri:

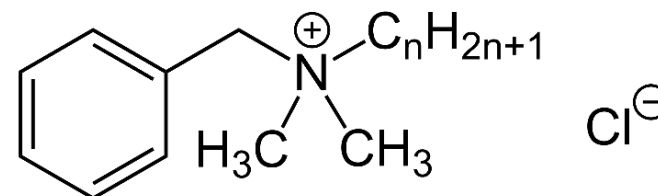
- **Clorur de benzalconi**

- Altres sals d'amoni quaternari: bromur d'alconi

- Sals de clorhexidina, incompatibles amb viscositzants

- Parabens, irritants al 0,1%

- Alcohol fenilètic, potencia l'activitat d'altres conservants.



n = 8, 10, 12, 14, 16, 18

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

TOLERÀNCIA I IRRITABILITAT DELS COL·LIRIS

Són definides per la limpidesa, el pH, l'osmolaritat i l'esterilitat.

Si hi ha irritació: reaccions per a eliminar la solució instil·lada:

- Augment de secreció de llàgrimes
- Augment (x2) del parpelleig

Col·liri mal tolerat, ràpidament eliminat = baixa eficàcia terapèutica.

Si hi ha ferides tissulars: afectarà la visió.

Substàncies irritants

- Antibiòtics: penicil·lines (amoxicil·lina), cefalosporines, sulfamides
- Antivirals: aciclovir, idoxuridina
- Miòtics: pilocarpina
- Midriàtics: atropina, homatropina, tropicamida
- Antiglaucomatosos: timolol
- Antihistamínics: antazolina
- Anestèsics locals
- Conservants: clorur de benzalconi, 2-feniletanol, clorhexidina

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

RECIPIENTS DE COL·LIRIS

- Impermeables al vapor d'aigua: evitar l'evaporació i la difusió humitat exterior.
- Impermeables a l'oxigen i a altres gasos.
- No interaccions contingut/continent.
- No fenòmens d'adsorció.
- Només pot utilitzar-se una vegada. La reutilització del recipient està prohibida (fins i tot encara que es rente en profunditat).
- 1 gota instil·lada suposa 30-50 μL : 5 μL incorporat en pel·lícula precòrnia i 25 μL en el sac conjuntival sense provocar llagrimaig ni parpelleig reflex.

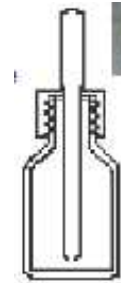
En principi es recomana que els recipients per a col·liris deixin instil·lar gotes amb un volum màxim de 30 μL .

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS.

ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

RECIPIENTS MULTIDOSI (màx. 10 mL): Material:

- Vidre tipus I o topazi amb pipeta comptagotes soldada o no soldada.
- Plàstic tou o dur: polietilè (flascons sencers) amb pipeta soldada.



RECIPIENTS UNIDOSI: Dosificadors de polietilè de baixa densitat amb tub d'eixida comptagotes, proveïts d'una llengüeta que assegura el tancament. Solen usar-se per a cirurgia ocular, sense conservants, volum: 0,3-0,5 mL, obertura per rotació llengüeta.



ESPRAIS OCULARS: Contenen liposomes que ajuden a reparar la delicada capa lipídica de la pel·lícula lacrimal. Així, es regula i millora la lubricació de la superfície de l'ull, i es restaura l'equilibri natural d'humidificació de l'ull. Alleugen la sensació de sequedat i irritació ocular.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

2. BANYS OCULARS

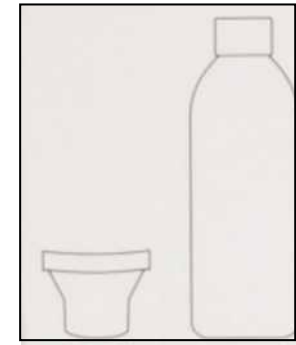
Dissolucions aquoses estèrils, destinades a rentar l'ull o a impregnar els embenatges que s'apliquen en l'ull.

Els banys oculars que es presenten en envasos multidosi contenen un conservant antimicrobià apropiat i a la concentració adequada, excepte quan la preparació tinga per si mateixa suficients propietats antimicrobianes.

Els banys oculars són pràcticament límpids.

Similars a col·liris quant a:

- Material d'envàs
- Període després del qual no ha d'utilitzar-se el contingut una vegada obert l'envàs (2-3 setmanes).
- Presència de conservants, isotonitzants i substàncies reguladores pH
- Envasos per a preparacions multidosi: no solen contenir més de 200 mL
- Un o més P.A.(s) dissolts en aigua destil·lada
- Administració: compreses o amb ajuda de rentaüells.



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS.

ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

NORMES PER A UNA CORRECTA ADMINISTRACIÓ DEL BANY OCULAR:

- Rentar-se les mans abans d'usar el producte.
 - Netejar la banyera ocular amb aigua acabada de bullir abans de la seua utilització.
 - Rentar les parpelles i les pestanyes amb una gasa estèril amerada en la solució amb la finalitat de llevar la pols o els elements adherits.
 - Posar una quantitat de la solució en la banyera ocular.
 - Inclinar lleugerament el cap cap avant i aplicar la banyera sobre l'òrbita, mantenint la parpella ben oberta i efectuant lleugeres inclinacions del cap cap arrere i cap avant per a banyar completament l'ull.
 - La duració del bany ha de ser de 30 segons a 1 minut.
 - Per a la neteja de les parpelles que presenten blefaritis o mussol s'empren gases estèrils amerades de solucions específiques per a la neteja palpebral o sèrum fisiològic o tovallolletes comercialitzades impregnades amb ingredients apropiats per a l'atenció i protecció ocular.
- No es recomana rentar amb aigua i sal o camamilla, ja que augmenten les probabilitats d'aparició d'èczemes.



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

3. PÓLVORES PER A COL·LIRIS I PER A BANYS OCULARS

Se subministren en forma estèril i seca per a ser dissolts o en suspensió en un vehicle líquid apropiat en el moment de la seua administració.

Formulació:

- excipients per a facilitar la dissolució o dispersió
- flocculants (suspensions)
- isotonitzants
- reguladors del pH
- conservants...

4. PREPARACIONS OFTÀLMIQUES SEMISÒLIDES

Són **pomades, cremes o gels estèrils**, destinats a ser aplicats sobre la conjuntiva. Contenen un o més P.A.(s) dissolts o dispersos en una base apropiada. La base utilitzada ha d'estar exempta de propietats irritants per a la conjuntiva i còrnia.

- Envasades en petits tubs flexibles, esterilitzats, amb una cànula fixada o subministrada per separat i amb un contingut màxim de 5 g. Els tubets ha de tancar-se bé per a evitar la contaminació microbiana.
- També poden estar condicionades en envasos unidosi apropiats.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

Preparacions oftàlmiques semisòlides

Característiques generals

- Tractament local d'infeccions i processos inflamatoris.
- Han d'estendre's fàcilment sobre conjuntiva i còrnia i ser ben tolerades.
- Dimensió de partícules $< 50 \mu\text{m}$ i han de ser fàcilment esterilitzables.

Classificació

- Pomades, cremes hidròfobes i lipogels: destinades a acció prolongada.
- Pomades, cremes hidròfiles i hidrogels: acció ràpida.

Formulació:

Excipients grassos:

- Vaselina, parafina líquida: associada a la vaselina (afegir conservants antimicrobians).
- Colesterol: tensioactiu: permet la mescla amb les llàgrimes.
- Lanolina: també permet formar emulsions (afegir conservants antimicrobians).
- Estearat d'alumini: oliogel amb parafina líquida.

Excipients hidròfils:

- Carbopol 934 NP, 940 NP.
- Carboximetilcel·lulosa sòdica, hidroxietilcel·lulosa.

Altres components: isotonitzants: sorbitol, manitol, per a ajustar el pH: NaOH, conservants antimicrobians, antioxidants i quelants.

Principis actius: antibiòtics, antiseptics, antivirals, antiparasitaris, anestèsics locals, antial·lèrgics, corticoides, cicatritzants.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

5. INSERTS OFTÀLMICS

Preparacions estèrils, sòlides o semisòlides de mida i forma adequada per a permetre la seua inserció en el sac conjuntival, amb l'objectiu de produir un efecte ocular.

Es componen generalment d'un dipòsit de P.A., embegut en una matriu o unit a una membrana que controla la velocitat d'alliberament. El P.A. s'allibera en un període determinat de temps (sistema de difusió controlada).

Es distribueixen individualment en envasos estèrils.

L'etiqueta indica la quantitat total de principi actiu per insert i la dosi alliberada per unitat de temps.

No han de provocar gran irritació local.

Són diferents d'un implant.

-Poden ser:

- **INSOLUBLES**
- **SOLUBLES**

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

5. INSERTS OFTÀLMICS INSOLUBLES: EXEMPLE

Mydriaser[®]



Insert allargat, de 4,3 mm x 2,3 mm

PA: Tropicamida/fenilefrina

Mydriaser[®] és indicat:

- per a aconseguir una midriasi preoperatoria;
- per a ús diagnòstic quan la monoteràpia és insuficient.

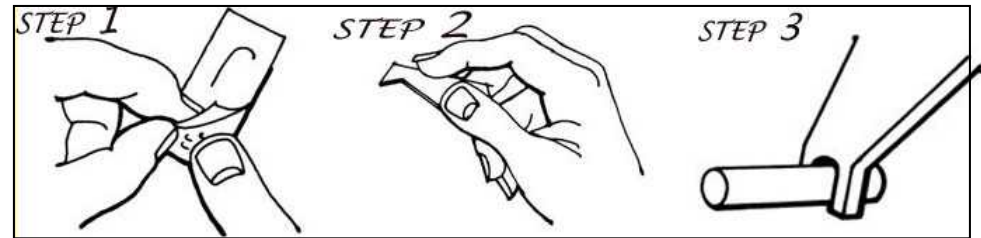


Es col·loquen amb ajuda de fòrceps estèrils d'un sol ús.
Només mitja hora a l'ull. Després es retira.

TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

5. INSERTS SOLUBLES (TIPUS BIOEROSIONABLES)

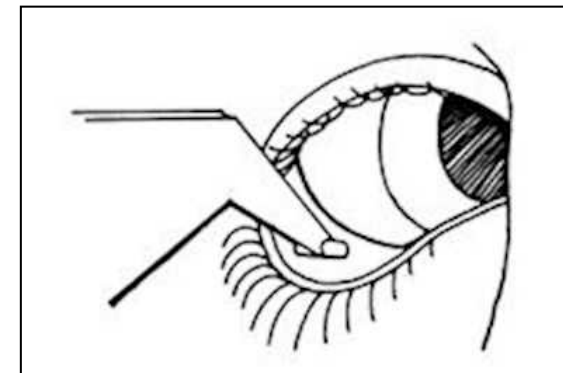
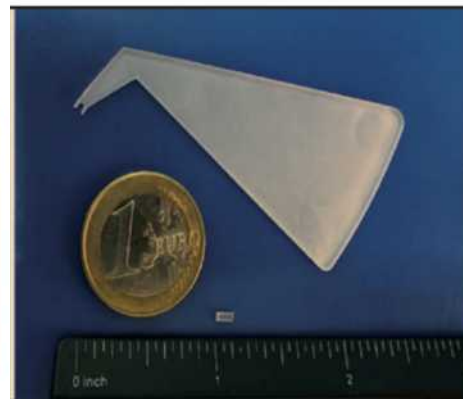
Formats per una dispersió matricial homogènia del principi actiu, recobert o no per un polímer hidrofòbic.



Exemple:

Lacrisert®: Hidroxipropilcel·lulosa

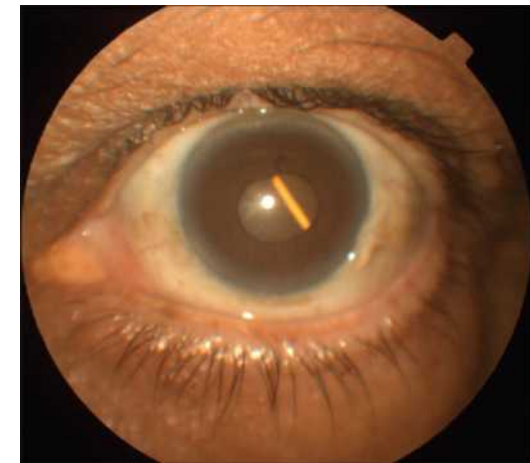
- 5 mg hidroxipropilcel·lulosa, sense conservants.
- Tractament d'ulls secs (la síndrome de Sjögren). També queratitis de contacte, erosions de còrnia recurrents.
- Es dissol en el sac conjuntival (desapareix entre 14-24 h).



TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

5. IMPLANTS SOLUBLES (TIPUS BIOEROSIONABLES): EXEMPLE

- **Ozurdex[®]**: IMPLANT INTRAVITRI, ÚS HOSPITALARI
6 mm de llarg i 0,46 mm de diàmetre



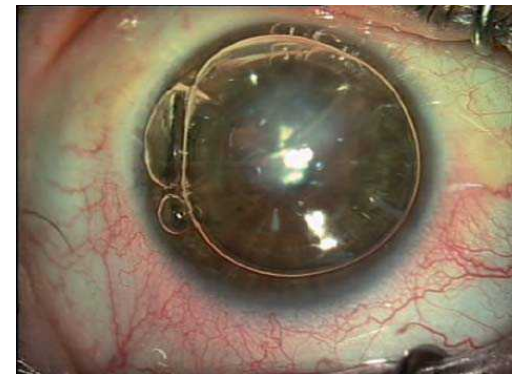
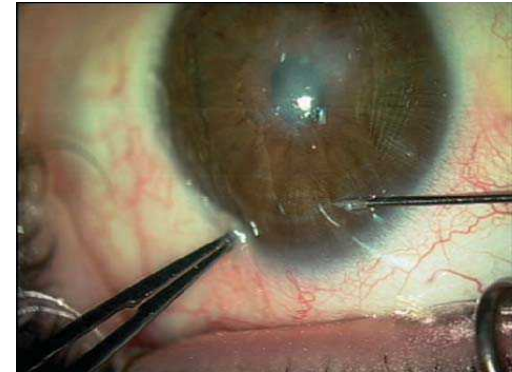
ÚS: Edema macular, uveïtis no infecciosa.

La dexametasona es metabolitza en metabòlits hidrosolubles i liposolubles que poden excretar-se en l'orina i la bilis. La matriu es degrada lentament en àcid làctic i àcid glicòlic, per a transformar-se finalment en CO₂ i aigua.

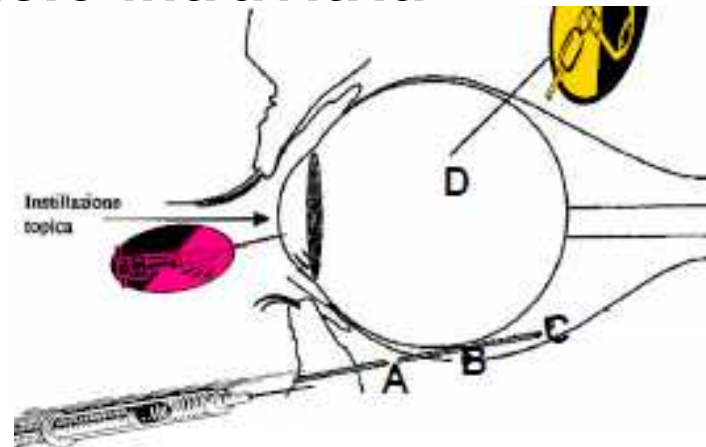
TEMA 1.3. VIES D'ADMINISTRACIÓ DELS FÀRMACS. ADMINISTRACIÓ DE FÀRMACS EN L'ULL

VIA D'ADMINISTRACIÓ PER INJECCIÓ OCULAR

- Administració periocular:
 - subconjuntival
 - sub-Tenon
 - retrobulbar
- Administració intracameral
- Administració intravítria



- A: subconjuntival
- B: sub-Tenon
- C: retrobulbar
- D: intravítria



TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

A. CONCEPTE D'ACCIÓ-EFECTE

- Corbes dosi-resposta

B. ESPECIFICITAT

C. INTERACCIÓ fàrmac-receptor

- Afinitat
- Potència
- Activitat intrínseca (eficàcia)

D. ANTAGONISMES FARMACOLÒGICS

- Antagonisme farmacodinàmic:
 - Antagonisme competitiu (reversible i irreversible)
 - Antagonisme no competitiu
- Antagonisme funcional
- Antagonisme farmacocinètic

E. DIANES FARMACOLÒGIQUES

F. EFECTES DELS FÀRMACS

M^a Carmen González Mas
Grau d'Òptica i Optometria

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

A. CONCEPTE ACCIÓ-EFECTE

INTERACCIÓ FÀRMAC-DIANA

La majoria de fàrmacs actuen sobre molècules dianes:

- **Receptors** (molècules proteiques encarregades de reconèixer i respondre a senyals químics).
- **Enzims**
- **Transportadors**
- **Canals iònics**

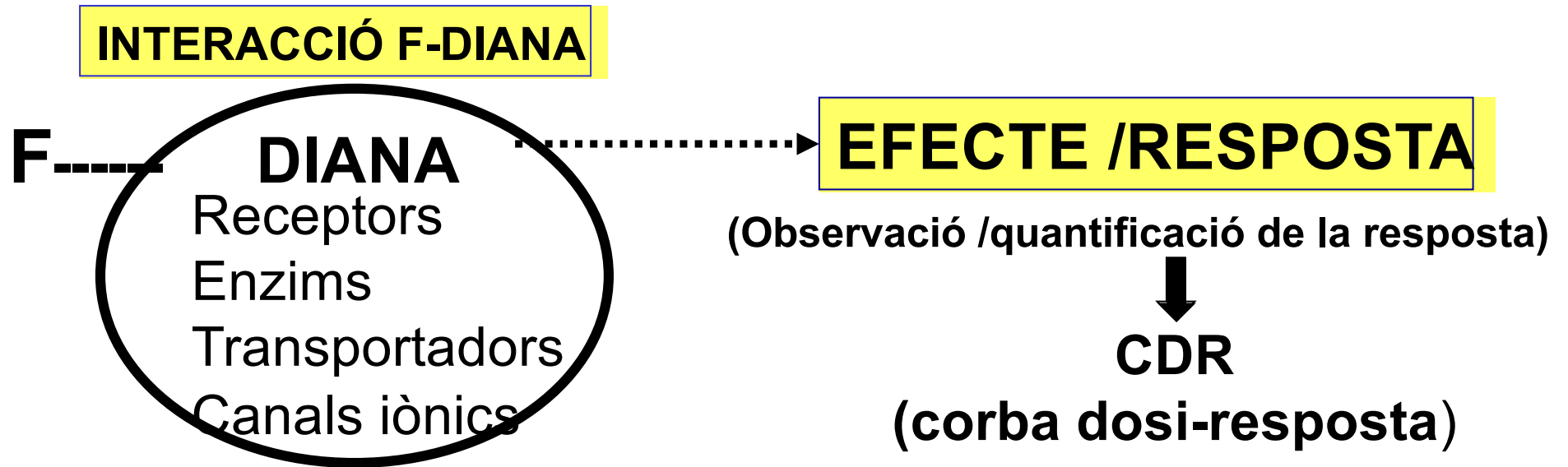
Cada tipus de F s'uneix a determinades dianes i cada diana reconeix únicament a determinats F: **especificitat recíproca**.

Cap F s'uneix a una única diana. En molts casos quan s'augmenta la dosi del F, aquest influeix en altres dianes i això pot donar lloc a efectes secundaris.

“La unió a aquesta diana és el que es considera el mecanisme d'acció del F”.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

A. CONCEPTE ACCIÓ-EFECTE



- Un F a través del mateix mecanisme d'ACCIÓ → **DIVERSOS EFECTES**

P. ex: F(+) R-adrenèrgic

.....→ Broncodilatació
.....→ Relaxació uterina

- Dos F a través de diferents mecanismes d'ACCIÓ → **EL MATEIX EFECTE**

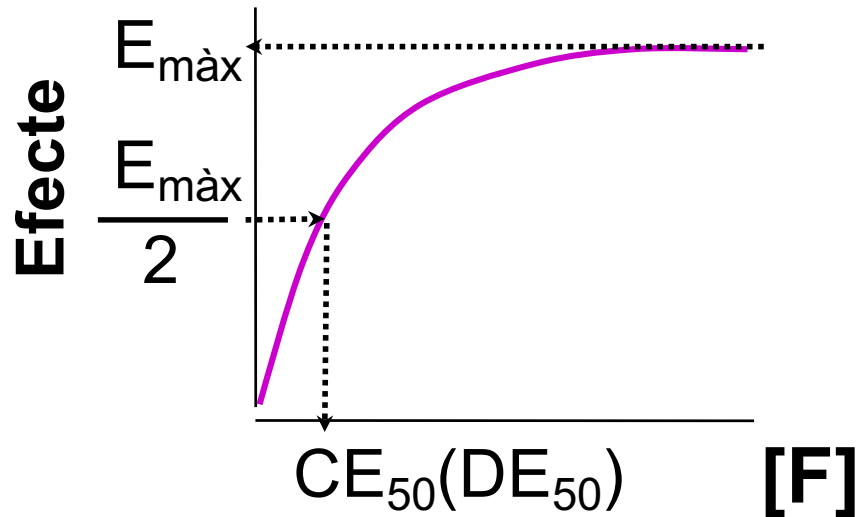
P. ex: F(+) R-adrenèrgic

.....→ Relaxació uterina
.....→ Relaxació uterina

Bloquejador Ca^{+2}

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

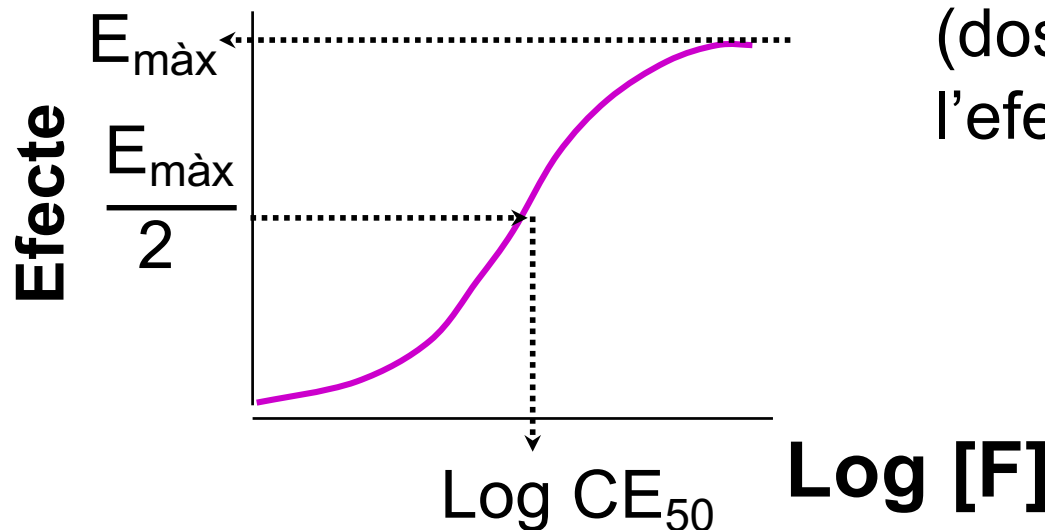
A. CORBA DOSI-RESPOSTA/ CONCENTRACIÓ-EFECTE



EFECTE MÀXIM ($E_{m\grave{a}x}$):
resposta màxima que pot produir el fàrmac.

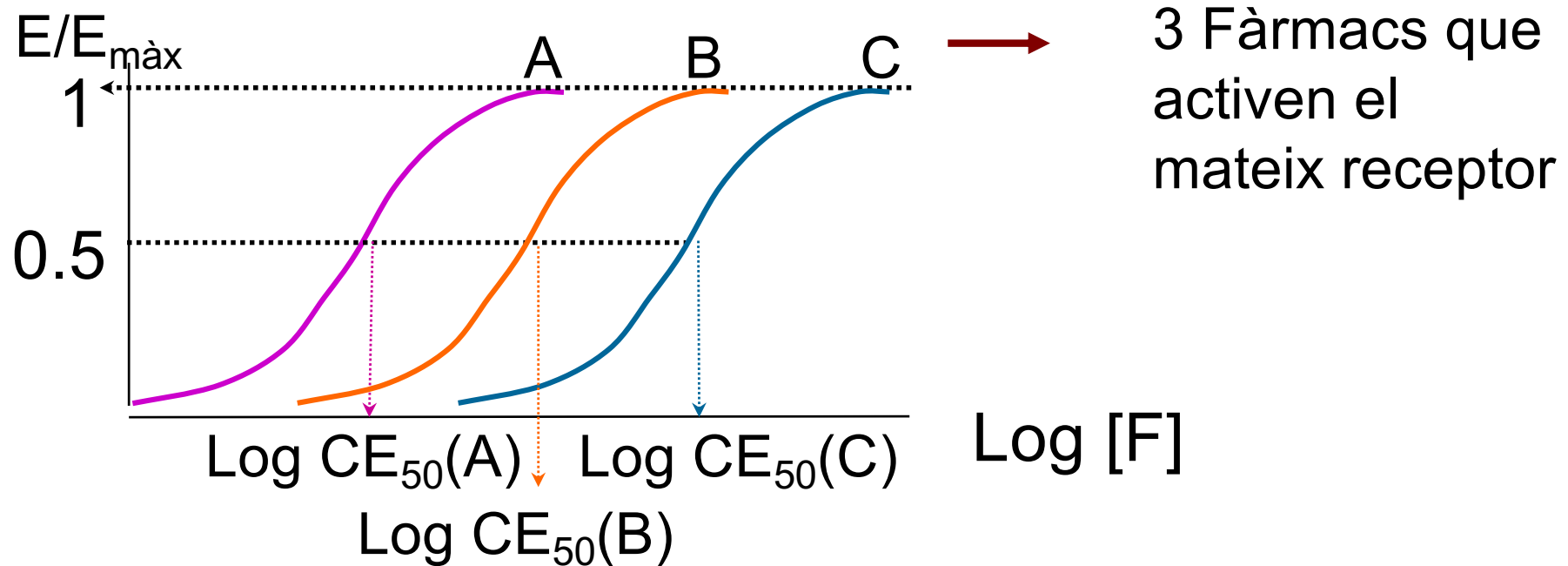
CONCENTRACIÓ EFICAÇ 50
(Dosi eficaç 50): Concentració (dosi) que produeix el 50% de l'efecte màxim

$$pD_2 = -\log CE_{50}$$



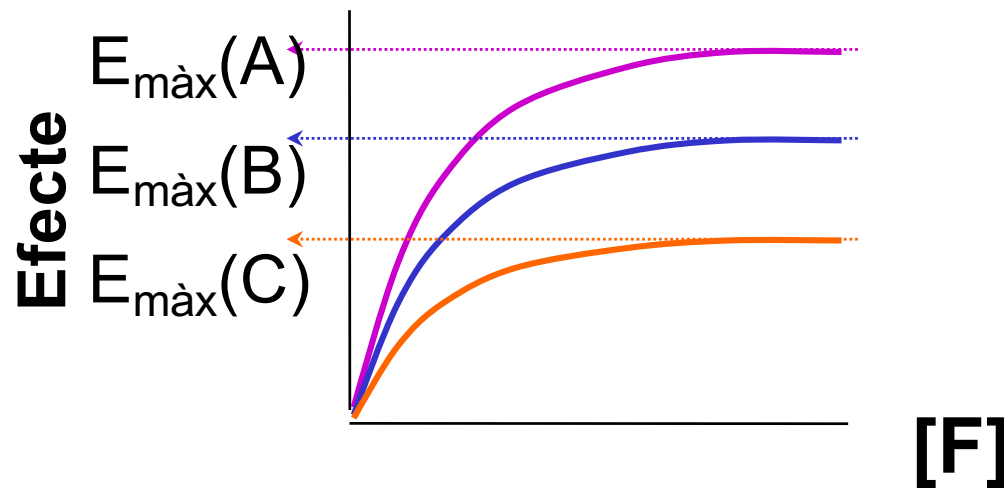
pD_2 indica la potència d'un agonista.
Com més petita la CE_{50} , major pD_2

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS



- La posició lateral de la corba al llarg de l'eix d'abscisses indica la **POTÈNCIA**. Es relaciona amb l'**AFINITAT** del fàrmac pel seu receptor.
- A major potència, menor quantitat de F serà necessària per a aconseguir un efecte determinat.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS



- El $E_{m\grave{a}x}$ aconseguit es relaciona amb la capacitat de producció de la resposta farmacològica. Per a un mateix sistema, el $E_{m\grave{a}x}$ és indicador d'EFICÀCIA.
- **EFICÀCIA** D'UN FÀRMAC = capacitat d'aquest per a, a partir de la interacció amb el receptor, modificar diversos processos de transducció de resposta cel·lular i generar una resposta biològica.
- El fàrmac que presenta aquesta característica és denominada **AGONISTA**. El fàrmac que no la presenta, és a dir, que s'uneix al receptor però no l'activa, s'anomena **ANTAGONISTA**.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

B. ESPECIFICITAT DELS FÀRMACS

MECANISMES D'ACCIÓ

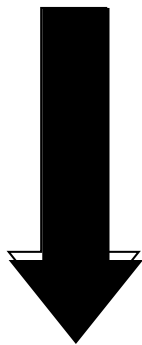
(CAP FÀRMAC ARRIBA A TINDRE UNA SOLA DIANA)

ESPECÍFIC (↓D)

(IMAO) ENZIMS
(NIFEDIPINA) CANALS IÒNICS
(FENILEFRINA) RECEPTORS
(OMEPRAZOL) TRANSPORTADORS

INESPECÍFIC (↑D)

(MANITOL) MEC. FÍSIC OSMOSI
(BICARBONAT) ÀCID-BASE
(ANTISÈPTICS) REDOX
(ABSORBENTS) ANTIDIARREICS
(Cl₂Ba) RADIOOPACS-DIAGNÒSTIC



DIANES

↑ ESPECIFICITAT - ↓ DOSI - ↑ POTÈNCIA

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

C. INTERACCIÓ F-R

La majoria de fàrmacs actuen sobre molècules dianes: receptors (**R**), enzims, transportadors, canals iònics

Els **R** poden tenir dues configuracions: activa **R*** i de repòs **R_r**

Els **F** que actuen sobre **R** poden ser **agonistes** o **antagonistes**

- ✓ Els agonistes tenen més afinitat pels **R*** i a més tenen capacitat d'estimular-los (activitat intrínseca). En estimular-los indueixen canvis en la funció cel·lular, cosa que origina efectes de diferents tipus.
- ✓ Els antagonistes s'uneixen al **R** però no els estimulen (s'uneixen tant als **R*** com als **R_r**).

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

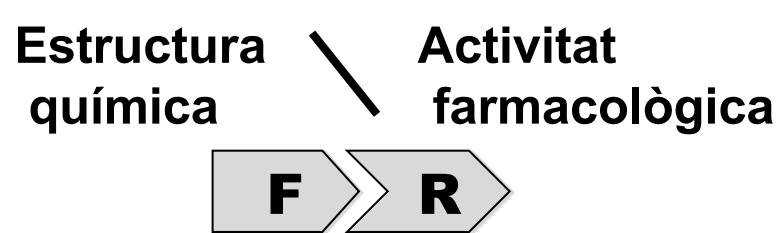
C. INTERACCIÓ F-R

- ✓ La potència dels agonistes depèn de dos paràmetres: L'**afinitat** (la tendència a unir-se als R) i l'**eficàcia** (la capacitat, una vegada units als R, d'iniciar canvis que provoquen efectes).
- ✓ Els **agonistes complets o totals** (que exerceixen efectes màxims) tenen una **gran eficàcia** (tenen afinitat només pels R^{*}).
- ✓ Els **agonistes parcials** tenen una **eficàcia intermèdia** (tenen afinitat tant pels R^{*} -de configuració activa- com per R_r).
- ✓ Els **antagonistes** tenen una **eficàcia nul·la**.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

C. INTERACCIÓ F-R

TEORIA CLAU-PANY



1º) AFINITAT
2º) ACTIVITAT INTRÍNSECA ~ EFICÀCIA

(ϵ)

FÀRMACS AGONISTES
 $(\epsilon) > 0$

FÀRMACS ANTAGONISTES
 $(\epsilon) = 0$

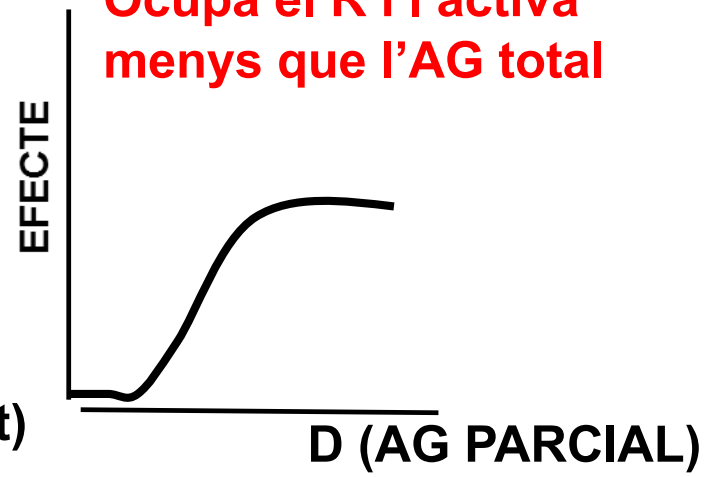
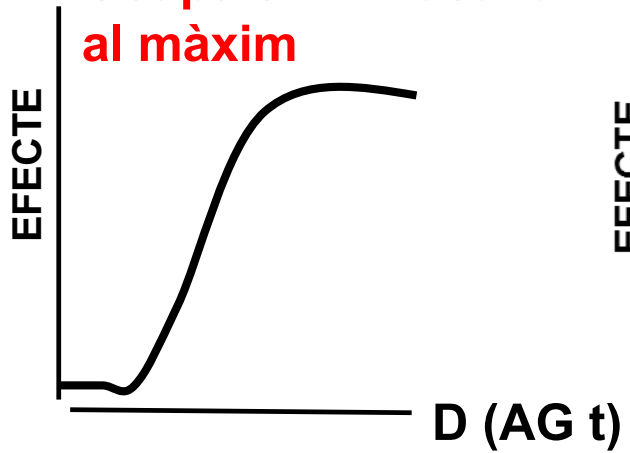
AG TOTAL
 $(\epsilon) = 1$

AG PARCIAL
 $1 > (\epsilon) > 0$

Ocupa el R i no l'activa

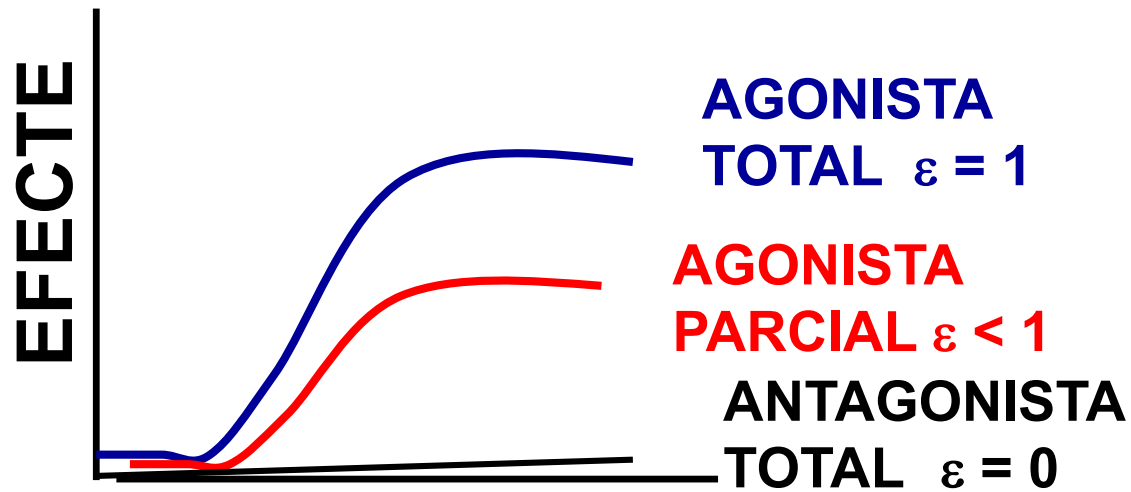
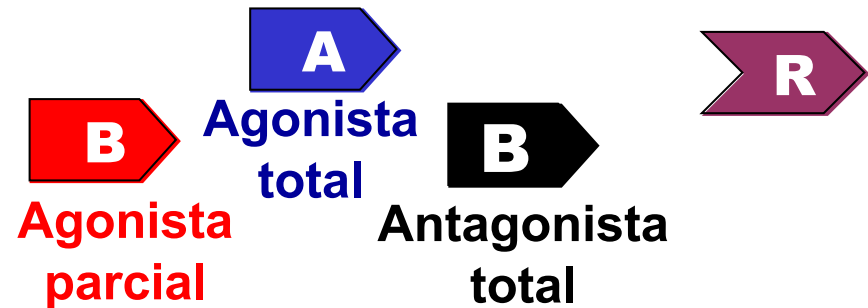
Ocupa el R i l'activa al màxim

Ocupa el R i l'activa menys que l'AG total



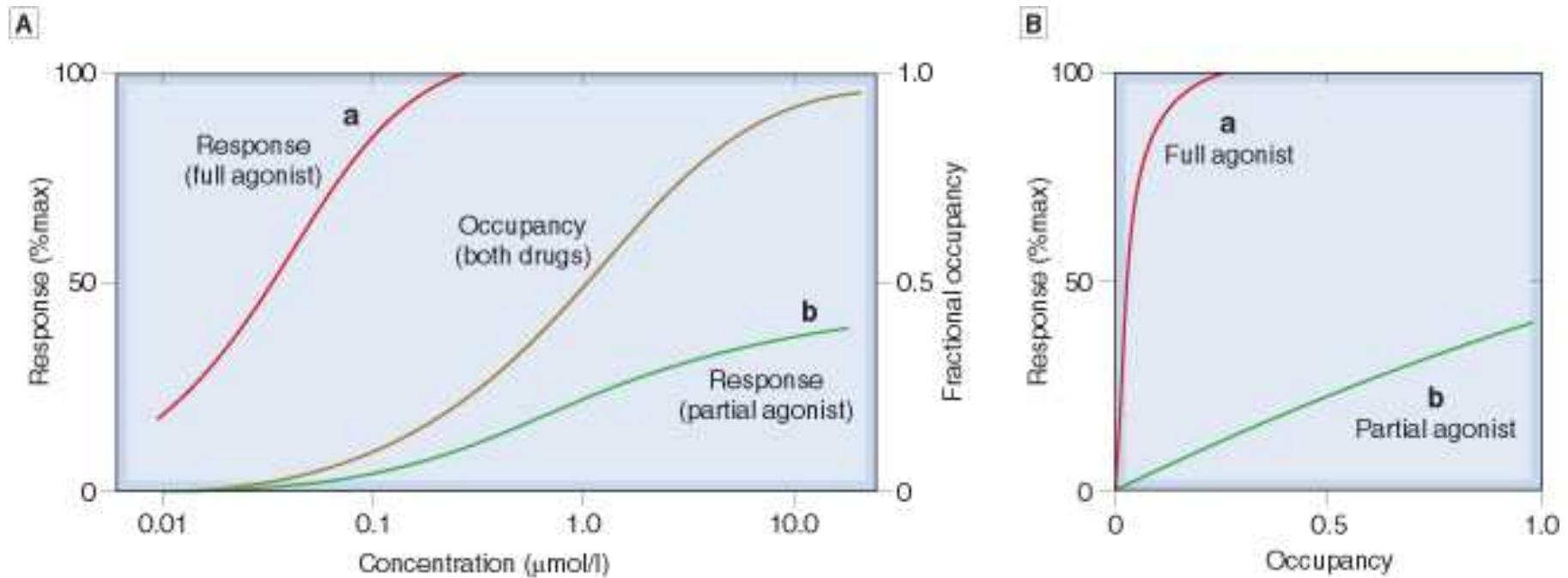
TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

C. INTERACCIÓ F-R



D (AG total/ AG parcial/ ANT)

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS



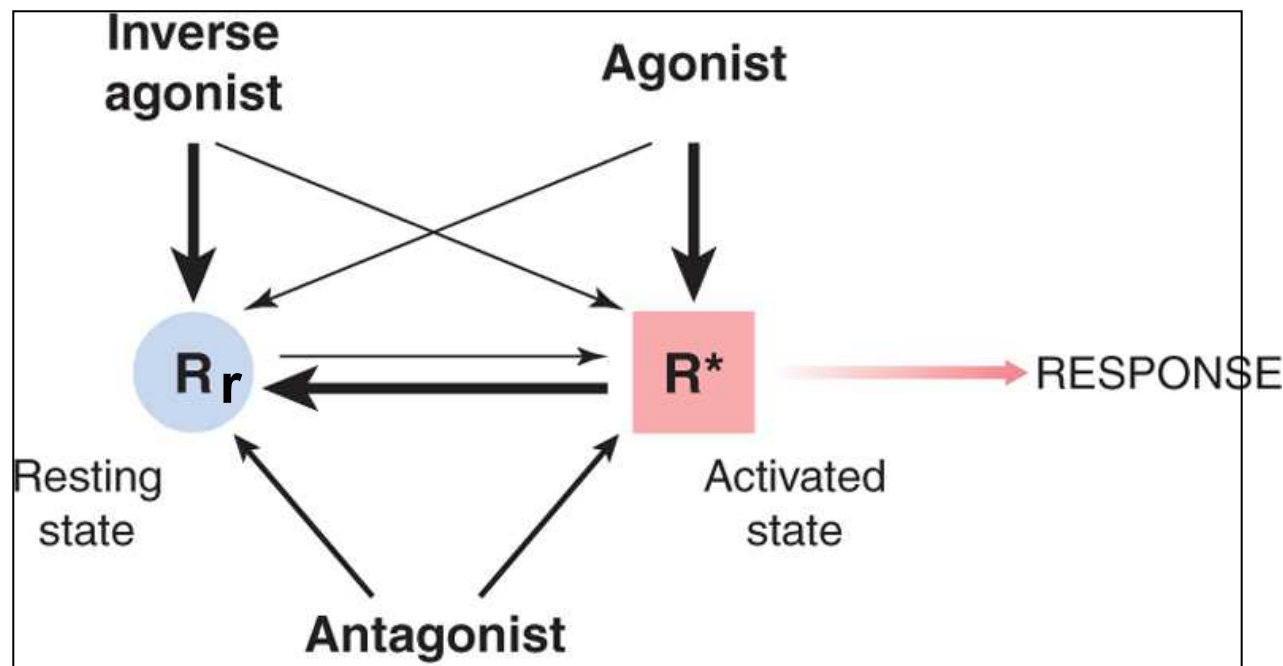
- **Agonistes totals:** produeixen una resposta màxima (la major que pot donar el teixit)
- **Agonistes parcials:** només produeixen una resposta submàxima
- **Agonistes inversos:** posseeixen una eficàcia negativa

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

AGONISME INVERS: Teoria dels 2 estats dels receptors

- ESTATS D'ACTIVITAT DEL RECEPTOR
- ACTIVITAT CONSTITUTIVA DEL R
- AGONISTA INVERS $\alpha < 0$

Activitat del R sense presència d'AG o ANT (lligands), deguda a l'existència d'un percentatge de R en la configuració R*



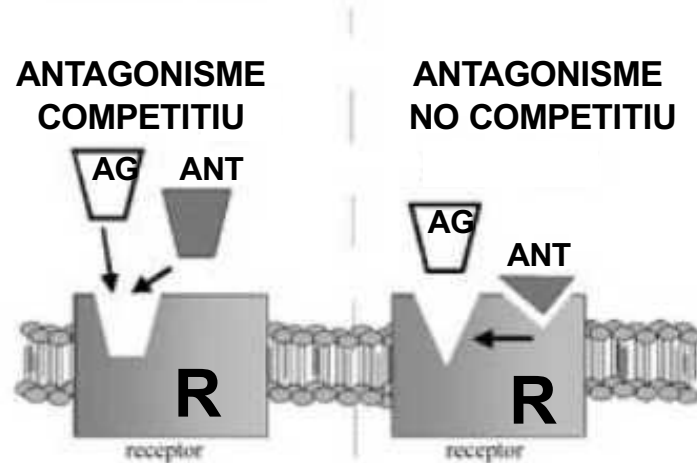
TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

D. ANTAGONISMES FARMACOLÒGICS

- ANTAGONISME FARMACODINÀMIC

És quan un F s'uneix selectivament a un R sense activar-ho, i a més impedeix que l'agonista es pugui unir al R. N'hi ha de dos tipus:

- ❑ Antagonisme **competitiu**: **AG** (agonista) i **ANT** (antagonista) ACTUEN SOBRE EL MATEIX RECEPTOR I SOBRE EL MATEIX PUNT D'UNIÓ DEL RECEPTOR.
- ❑ Antagonisme **no competitiu**: **AG** (agonista) i **ANT** (antagonista) ACTUEN SOBRE EL MATEIX R PERÒ TENEN DIFERENTS PUNT D'UNIÓ (L'antagonista interromp la unió agonista-R)



Hi ha dos tipus d'antagonisme competitiu:
Reversible
Irreversible

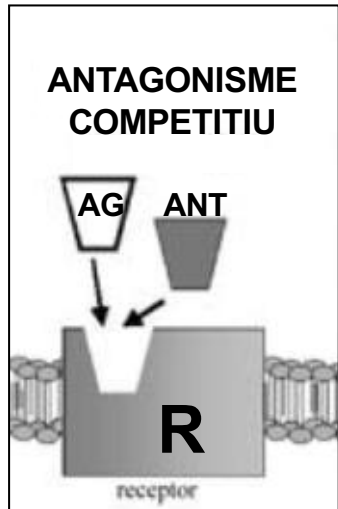
El **competitiu reversible** és el més freqüent de tots els tipus d'antagonisme entre fàrmacs.

L'antagonisme competitiu **irreversible** es produeix quan és impossible separar l'ANT del R perquè estableixen enllaços covalents entre ells (o l'ANT se separa molt lentament del R), de tal manera que encara que s'afegisca més dosi d'AG no és possible desplaçar l'ANT del R.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

D. ANTAGONISMES FARMACOLÒGICS

ANTAGONISME COMPETITIU



- ✓ Sovint s'observa certa similitud entre les estructures químiques de l'**AG** i l'**ANT**.
- ✓ A una concentració determinada de l'**AG**, el grau d'ocupació de l'**AG** en el R disminuirà en presència de l'**ANT**.

ANTAGONISME COMPETITIU REVERSIBLE

- ✓ Si s'augmenta la concentració de l'**AG**, aquest últim pot començar a desplaçar a l'**ANT** del **R**, perquè la unió **R-ANT** és reversible. En presència de l'**ANT**, es pot arribar a recuperar l'efecte màxim de l'**AG** si s'augmenta la dosi d'aquest AG. **MOLT IMPORTANT!**
- ✓ Com més alta siga la concentració de l'**ANT**, més alta serà la concentració de l'**AG** necessària per a aconseguir desplaçar l'**ANT** del **R** (relació lineal).

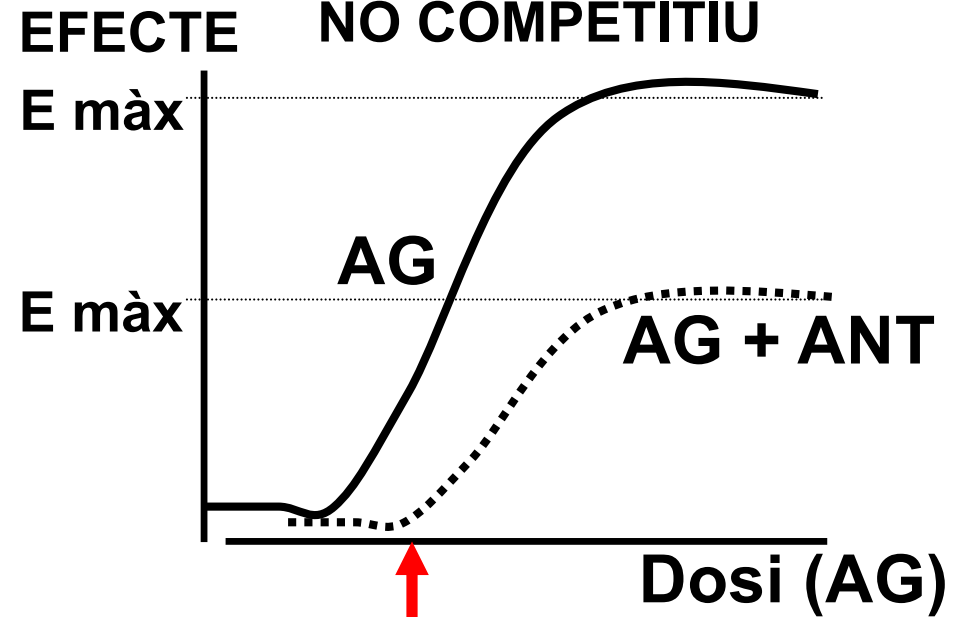
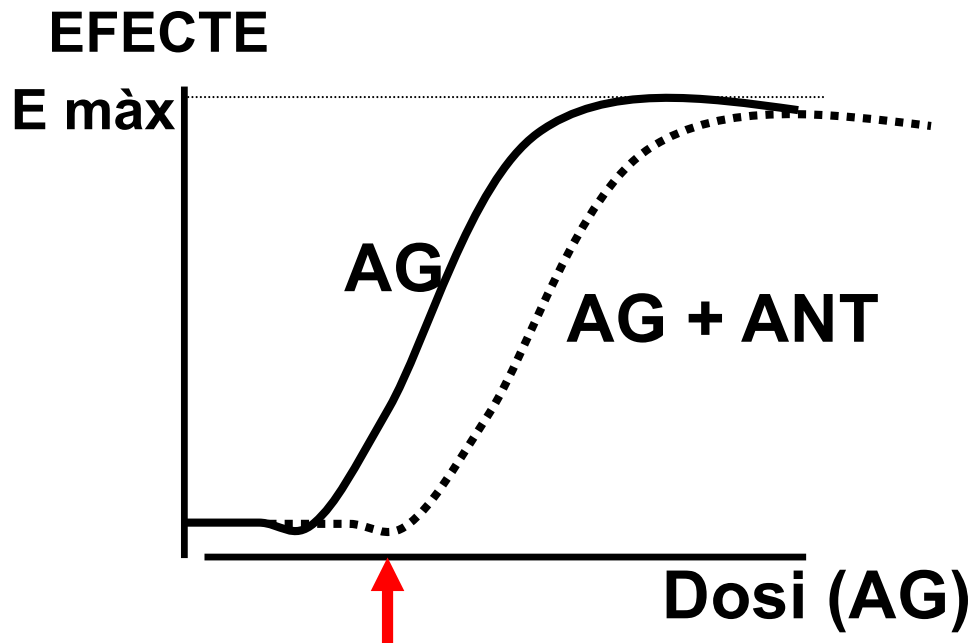
TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

D. ANTAGONISMES FARMACOLÒGICS

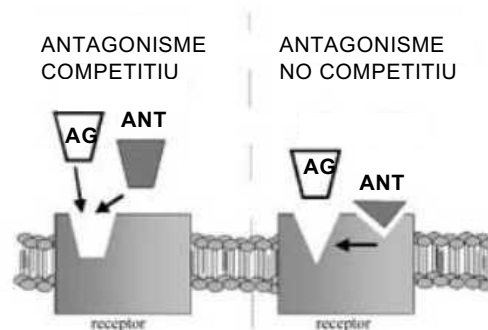
ANTAGONISME
COMPETITIU
REVERSIBLE

ANTAGONISTA
TOTAL $\epsilon = 0$

ANTAGONISME
COMPETITIU
IRREVERSIBLE I
ANTAGONISME
NO COMPETITIU



En presència de l'ANT, es pot arribar a recuperar l'efecte màxim de l'AG si s'augmenta la dosi.



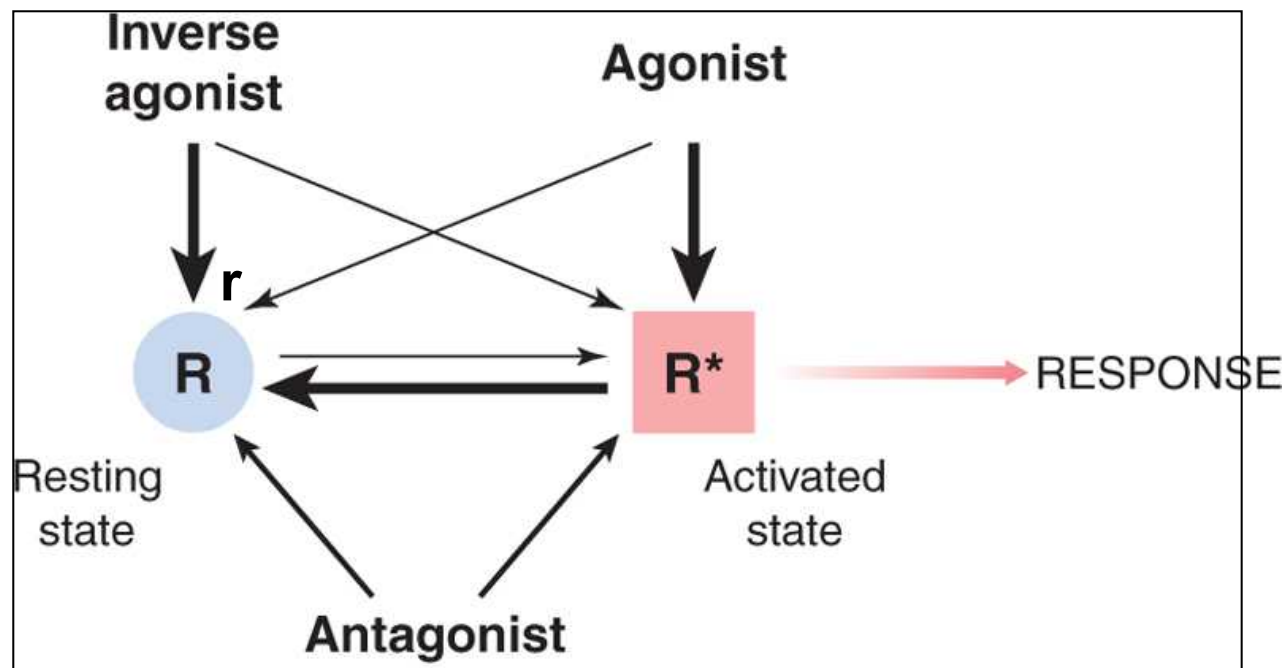
En presència de l'ANT, NO es pot arribar a recuperar l'efecte màxim de l'AG, encara que s'augmente la dosi.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

AGONISME INVERS: Teoria dels 2 estats dels receptors

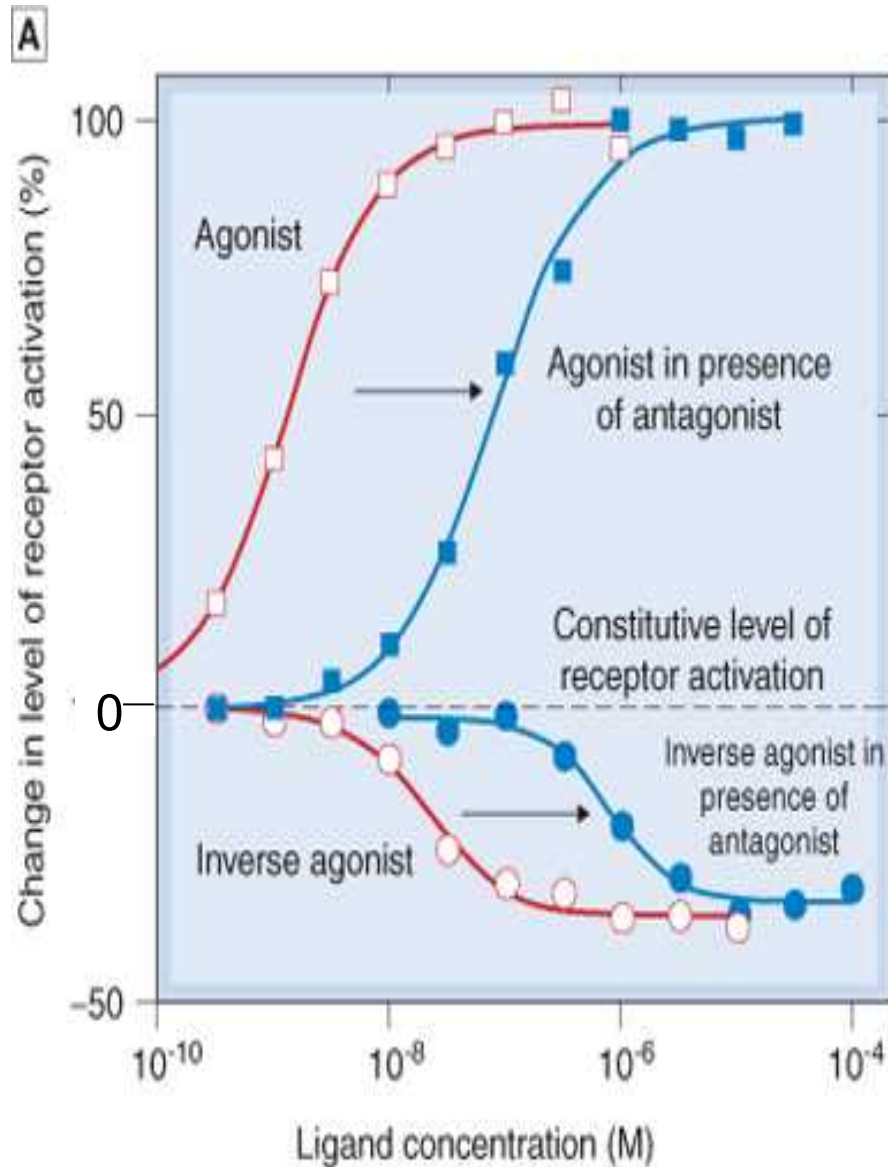
- ESTATS D'ACTIVITAT DEL RECEPTOR
- ACTIVITAT CONSTITUTIVA DEL R
- AGONISTA INVERS $\alpha < 0$

Activitat del R sense presència d'AG o ANT (lligands), deguda a l'existència d'un percentatge de R en la configuració R*



TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

COMPORTAMENT D'AGONISTES EN PRESENCIA D'ANTAGONISTES



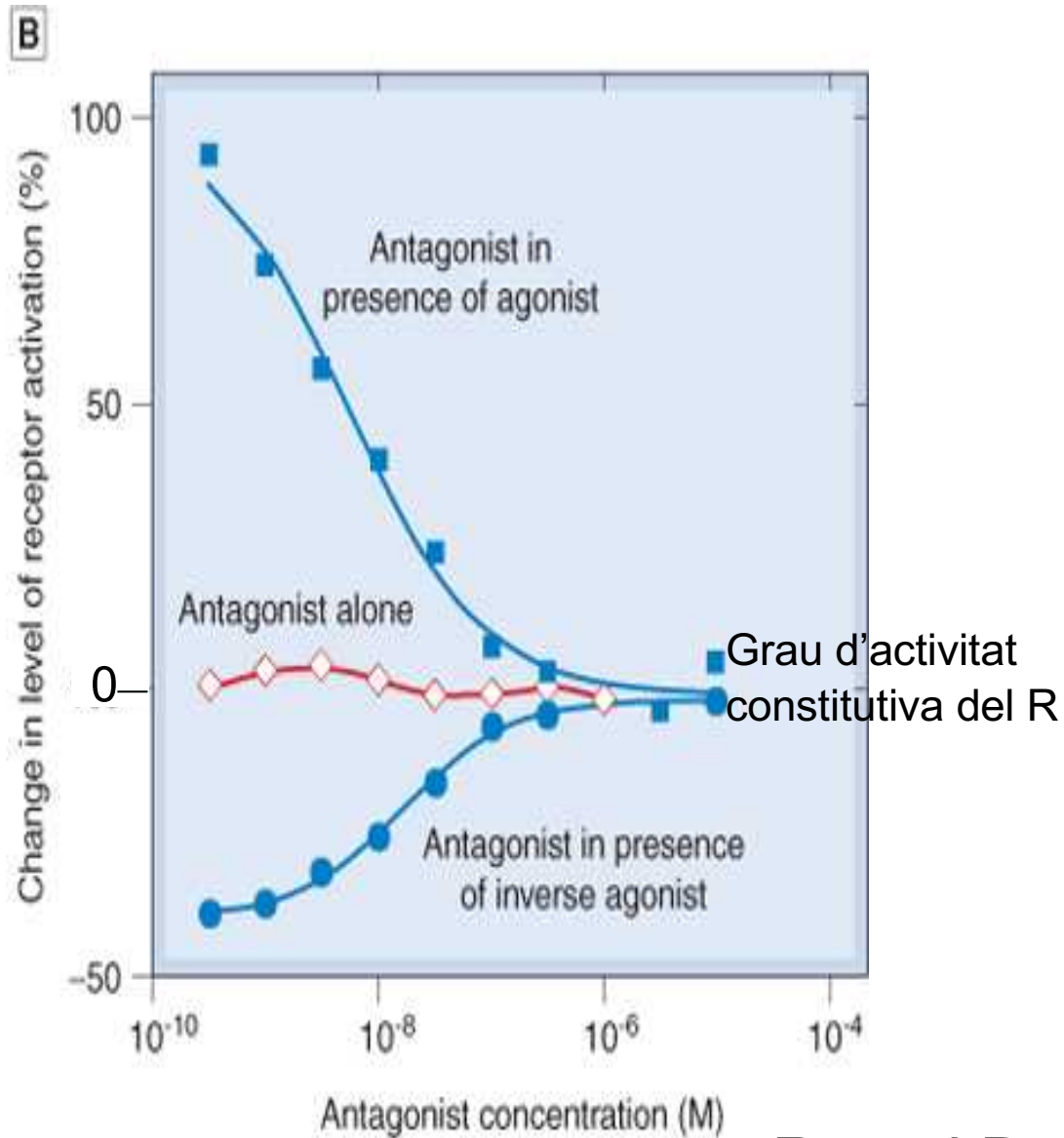
El grau d'activació del R augmenta en presència de l'AG i disminueix en presència d'AG INVERS.

En presència d'ANT (competitiu i reversible) és necessari augmentar la concentració d'AG per a recuperar el grau d'activació.

En presència d'ANT (competitiu i reversible) és necessari augmentar la concentració d'AG INVERS per a reduir el grau d'activació del R.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

COMPORTAMENT D'AGONISTES EN PRESENCIA D'ANTAGONISTES



L'antagonista no modifica *per se* el grau d'activitat constitutiva, ja que té la mateixa afinitat per R^* que per R_r .

En presència d'un AG o un AG invers, l'ANT pot restablir el grau d'activitat constitutiva del R.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

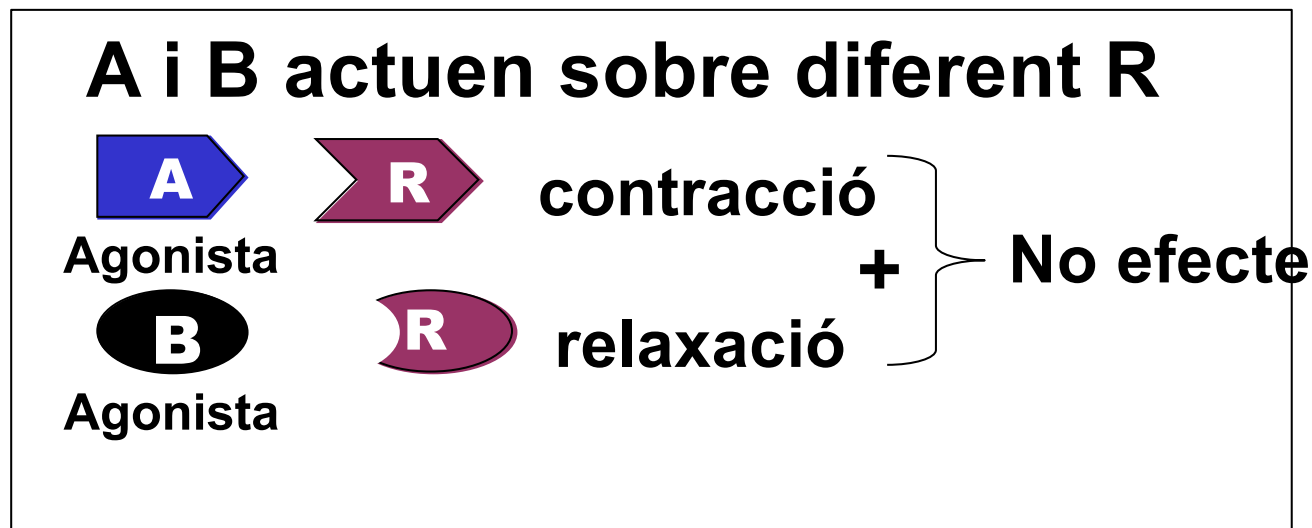
D. ALTRES ANTAGONISMES FARMACOLÒGICS

- ANTAGONISME FARMACOCINÈTIC

Un F impedeix l'absorció o modifica el metabolisme o l'excreció d'un altre F.

- ANTAGONISME FUNCIONAL

Els dos F produeixen efectes fisiològics oposats:



TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

E. DIANES FARMACOLÒGIQUES

- Receptors
- Canals iònics
- Transportadors
- Enzims

➤ TIPUS DE RECEPTORS

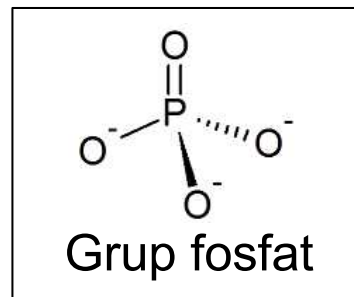
- **Receptors associats a canals iònics.** En aquests l'obertura o tancament del canal iònic està directament relacionat amb la interacció de l'AG amb el R. Són, doncs, **R** de membrana que en ser activats, permeten el pas d'ions a través de la membrana cel·lular i indueixen una resposta ràpida. Es diuen també **IONOTRÒPICS**. P. ex. **R. nicotínics de l'acetilcolina i el R del neurotransmissor GABA (àcid gamma-aminobutíric)**
- **Receptors associats a proteïnes G.** Són també **R** de membrana que quan s'activen, s'uneixen a una proteïna G, la qual en aquest moment interacciona amb diferents sistemes efectors (senyals de transducció), que són els responsables de desencadenar una sèrie de reaccions metabòliques responsables de la resposta cel·lular. L'activació d'aquests R pot modificar l'activitat de sistemes com adenilat ciclase, fosfolipasa A... Se'ls anomena també **METABOTRÒPICS**. P. ex. **Són els utilitzats per R de neurotransmissors (Nt) com noradrenalina; també R muscarínics de l'acetilcolina**

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

E. DIANES FARMACOLÒGIQUES

TIPUS DE RECEPTORS (continuació)

- **Receptors amb activitat enzimàtica intrínseca.** Aquests **R** solen presentar activitat guanilat-ciclasa (sintetitza GMPc a partir de GTP) o tirosina-cinasa (fosforila la tirosina), de manera que quan s'uneix l'agonista al **R** s'indueix l'activitat enzimàtica. Aquests enzims actuen sobre uns substrats específics a nivell intracel·lular. **P. ex.** La insulina i alguns factors de creixement tenen aquests **R**



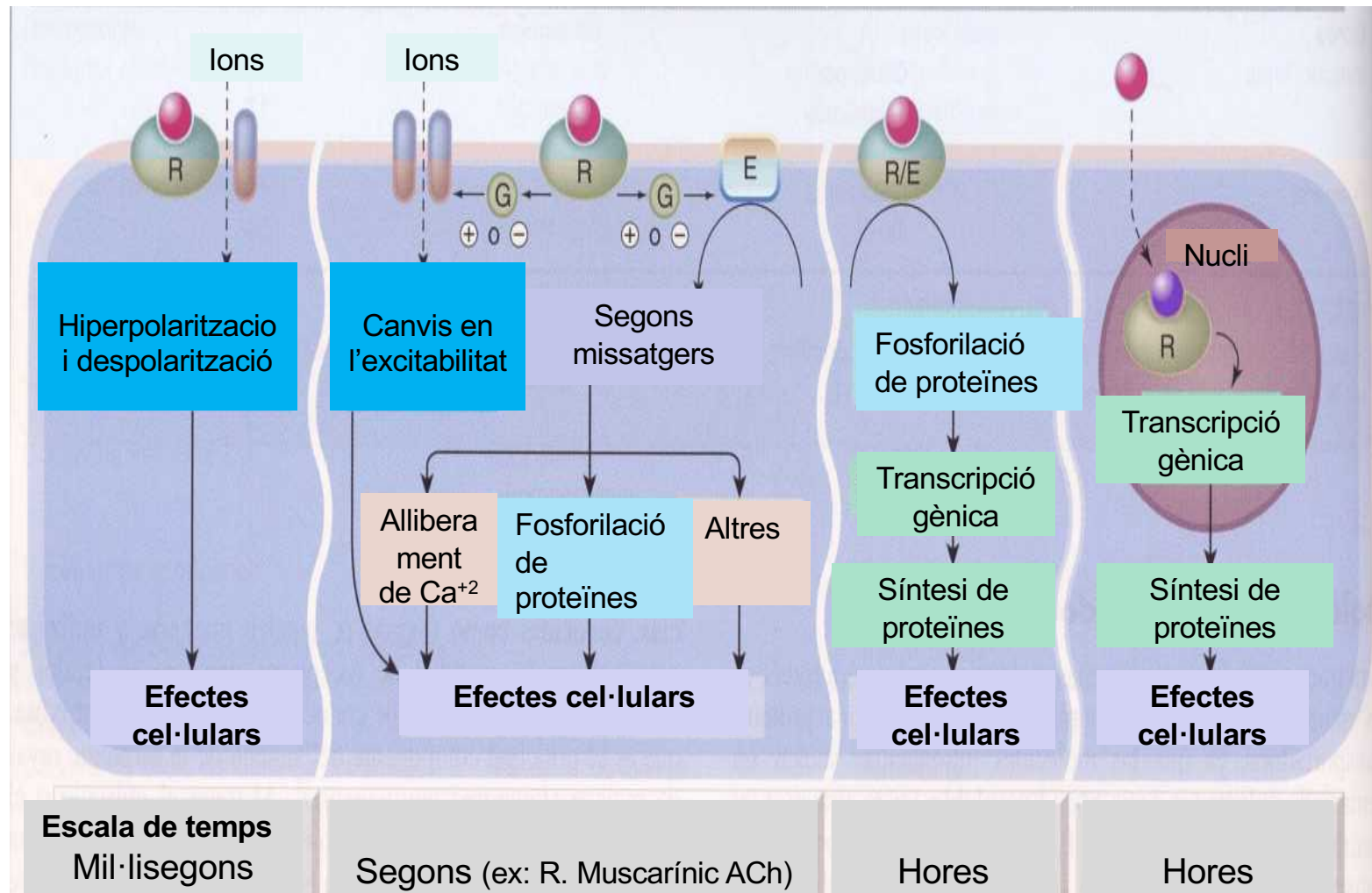
- **Receptors que regulen la transcripció gènica.** Estan sobretot en el citoplasma o nucli i la seua resposta cel·lular és lenta. **P. ex. R d'hormones esteroidals, d'hormones tiroïdals, neurotransmissors i factors de creixement.**

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

E. DIANES FARMACOLÒGIQUES

TIPUS DE RECEPTORS

1. R acoblats a canal iònic
2. R acoblats a proteïnes G
3. R amb activitat enzimàtica intrínseca
4. R nuclears (regulació transcripció gènica)



TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

E. DIANES FARMACOLÒGIQUES

Els F poden actuar no tan sols sobre **R**, sinó també sobre **ALTRES DIANES** per a aconseguir efectes farmacològics:

- **Canals iònics.** Juguen un paper fonamental en el pas d'ions a través de la membrana i, per tant, en processos de despolarització de la membrana cel·lular. Hi ha fàrmacs que tenen la capacitat de bloquejar o induir l'obertura de certs canals. **P. ex: vasodilatadors, que bloquegen els canals de Ca^{+2} dependents de voltatge.**
- **Sistemes de transport (transportadors).** Són proteïnes que tenen la capacitat de transportar molècules a través de la membrana cel·lular. **P. ex: Alguns antidepressius bloquegen el sistema de transport o recaptació de certs neurotransmissors, com la serotonina.**
- **Enzims.** Alguns fàrmacs exerceixen l'acció farmacològica en inhibir l'activitat d'alguns enzims. **P. ex: inhibidors de l'acetilcolinesterasa, enzim que degrada el Nt acetilcolina o inhibidors de l'enzim monoaminoxidasa, que degrada les catecolamines.**

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

E. DIANES FARMACOLÒGIQUES

ALTRES DIANES (continuació)

- **Síntesi proteica.** Alguns fàrmacs inhibeixen la síntesi proteica d'alguns microorganismes, i així exerceixen la seua acció antibacteriana. **P. ex. tetraciclines o aminoglicòsids.**
- **Altres.** La intercalació del fàrmac amb les bases de l'ADN o l'alteració d'aquest ADN és el mecanisme d'acció que utilitzen alguns F anticancerosos.

A més, el coneixement creixent de les bases genètiques d'algunes malalties i les noves biotecnologies permeten introduir teràpies amb nous mecanismes d'acció com la **teràpia gènica** o l'ús d'**anticossos específics**.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

F. EFECTES DELS FÀRMACS

- Els F exerceixen la seua acció principalment sobre dianes cel·lulars, cosa que dona lloc a efectes a diferents nivells funcionals (p. ex. a nivell bioquímic, fisiològic o estructural).
- Els efectes terapèutics dels F solen basar-se en respostes agudes (ràpides), però també a vegades en respostes diferides (més lentes).
- L'efecte directe del F en la seua diana origina respostes cel·lulars bioquímiques i fisiològiques agudes (p. ex. broncodilatadors en el tractament de l'asma; antipirètic per a la febre, com paracetamol).
- Les respostes diferides a llarg termini es deuen a modificacions de l'expressió gènica (p. ex. antidepressius).
- Les respostes agudes poden produir **efectes diferits a llarg termini negatius**, com dessensibilització de R (tolerància), dependència o addicció al F, hipersensibilització de R (augmentant el nombre de R) o hipertròfia, atròfia o remodelació tissular.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

F. EFECTES DELS FÀRMACS

La **dessensibilització de R** o **taquifilàxia** es produeix quan hi ha una pèrdua de resposta enfront d'un estímul (agonista) que pot ser deguda a una estimulació excessiva dels R.

Si aquesta pèrdua de resposta es produeix d'una manera gradual, parlem de **tolerància** (per a antibiòtics o antitumorals se sol utilitzar el terme resistència farmacològica).

En definitiva, **taquifilàxia o tolerància és la pèrdua de l'efecte terapèutic d'un fàrmac**. Caldria augmentar la dosi per a produir el mateix efecte o fins i tot podria no recuperar-se mai.

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

F. EFECTES DELS FÀRMACS

La pèrdua de l'efecte terapèutic d'un F pot ser deguda a:

- **Alteració dels R** (p. ex. Fosforilacions que impedeixen l'activació de segons missatgers o l'obertura de canals iònics).
- **Pèrdua de R** (p. ex. per internalització dels R per endocitosi, com és el cas dels R- β -adrenèrgics en presència d'agonistes).
- **Modificació del metabolisme del F** (p. ex. etanol o fenobarbital, la mateixa dosi produeix una concentració plasmàtica i tissular cada vegada menor perquè es metabolitza més ràpidament. Els nitrovasodilatadors (proF) perden efecte perquè es metabolitzen cada vegada més lentament, i impedeixen l'alliberament d'òxid nítric, que és el que produeix l'efecte).
- **Esgotament de mediadors** (p. ex. amfetamines que alliberen amines com a mediadors; quan s'esgoten les amines, les amfetamines no fan efecte).
- **Adaptació fisiològica** (p. ex. diürètics tiazídics, que tenen efecte hipotensor limitat. També efectes secundaris com ara nàusees i somnolència, que solen remetre per adaptació fisiològica).
- **Expulsió del F de l'interior de les cèl·lules** (important en la resistència als antibiòtics d'alguns bacteris; també és important en la resistència a alguns antitumorals).

TEMA 1.4. MECANISME D'ACCIÓ DELS FÀRMACS

F. EFECTES DELS FÀRMACS

Hi ha també una correlació entre alteracions en els receptors (canvis de densitat o característiques estructurals) i algunes patologies:

Exemples:

- En la *Miastenia gravis* disminueix la quantitat de R nicotínics en la unió nervi-múscul (neuromuscular).
- En la malaltia de Parkinson hi ha manca de R dopaminèrgics.
- En la malaltia d'Alzheimer hi ha manca de R colinèrgics nicotínics centrals.

TEMA 2. FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA MIDA DE LA PUPIL·LA

2.1. CONCEPTE (ANNEX DEL S.N.A.)

2.2. CLASSIFICACIÓ DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA MIDA DE LA PUPIL·LA

2.3. USOS TERAPÈUTICS I EXPLORATORIS

2.4. REACCIONS ADVERSES D'AQUESTS FÀRMACS

M^a Carmen González Mas
Grau Òptica i Optometria

TEMA 2. FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA MIDA DE LA PUPIL·LA



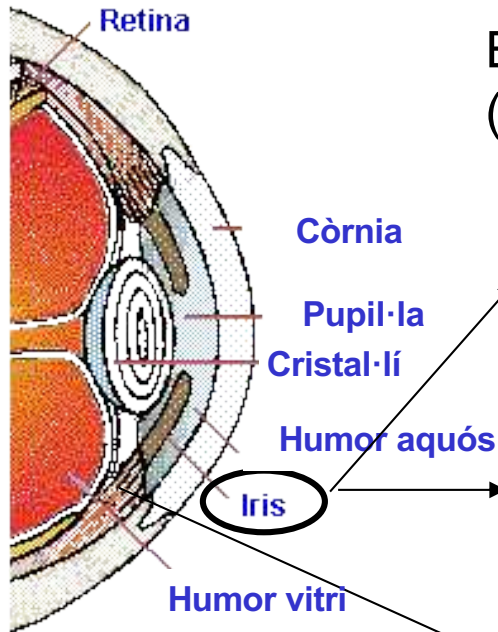
2.1. CONCEPTE

MIOSI (pupil·la contreta)

MIDRIASI (pupil·la dilatada)

ANATOMIA OCULAR

Elements que intervenen en la mida de la pupil·la
(2-4 mm diàmetre normalment, 8 mm màx; 0,5 mm mín)



MÚSCUL CIRCULAR DE L'IRIS O ESFÍNTER DE LA PUPIL·LA

Constrictor de la pupil·la (miosi)
Innervat pel S.N.A.P.

MÚSCUL RADIAL DE L'IRIS

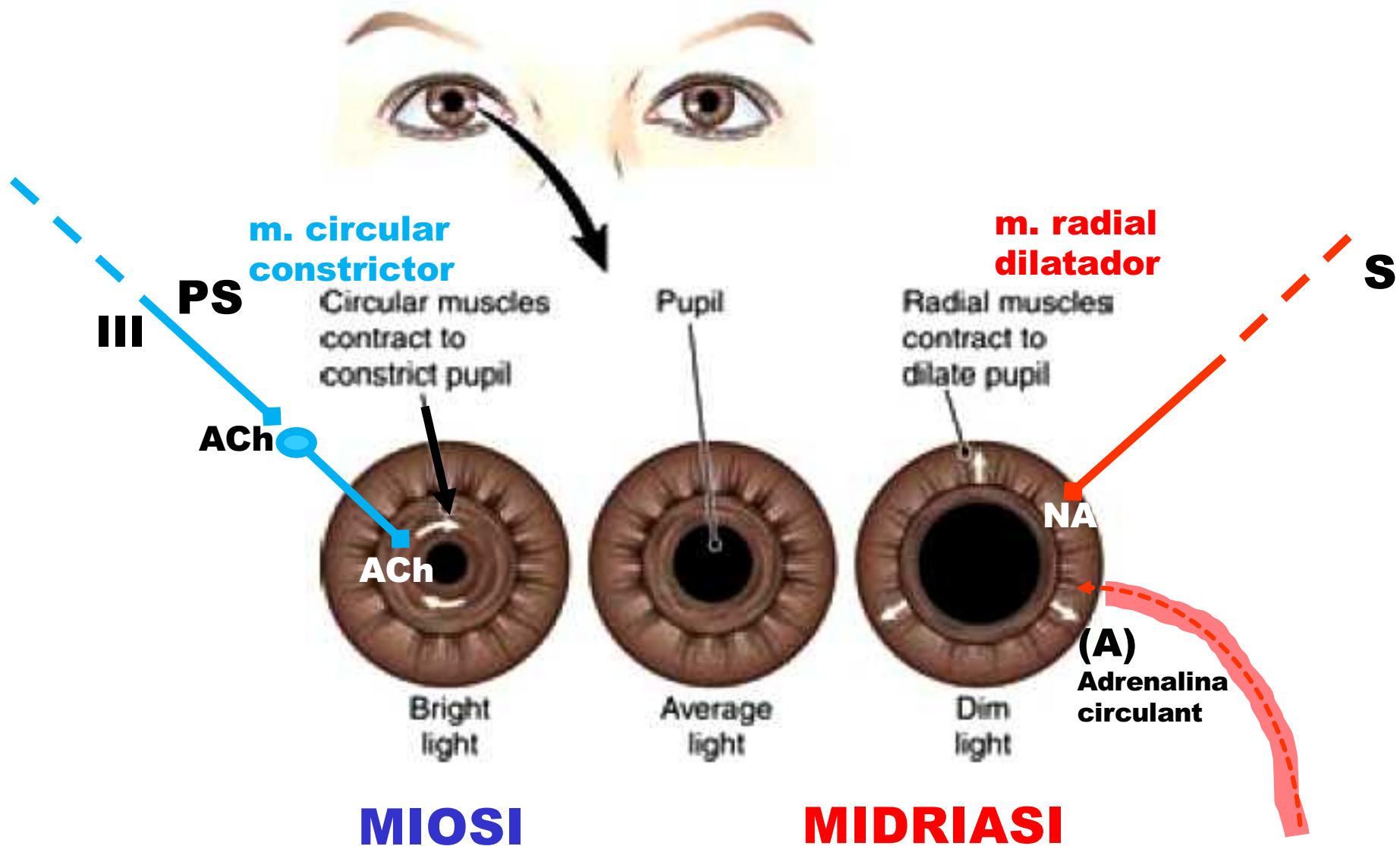
Dilatador de la pupil·la (midriasi)
Innervat pel S.N.A.S.

MUSCULATURA DEL COS CILIAR

Intervé en l'acomodació, contrau fibres circulars,
innervades pel S.N.A.P.

ANNEX: NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

MIDA DE LA PUPIL·LA



ANNEX: NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

ANATOMIA

SISTEMA NERVIÓS

SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC

CERVELL

SISTEMA NERVIÓS SOMÀTIC

MEDUL·LA ESPINAL

SENSITIU
(vies aferents somàtiques i viscerals)

MOTOR
(vies eferents)

SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

Innerven el múscul esq.

Transmeten impulsos des de la perifèria al SNC
(ex: nervi òptic, parell cranial II, que transmet la informació visual des de la retina fins al cervell)

ENTÈRIC

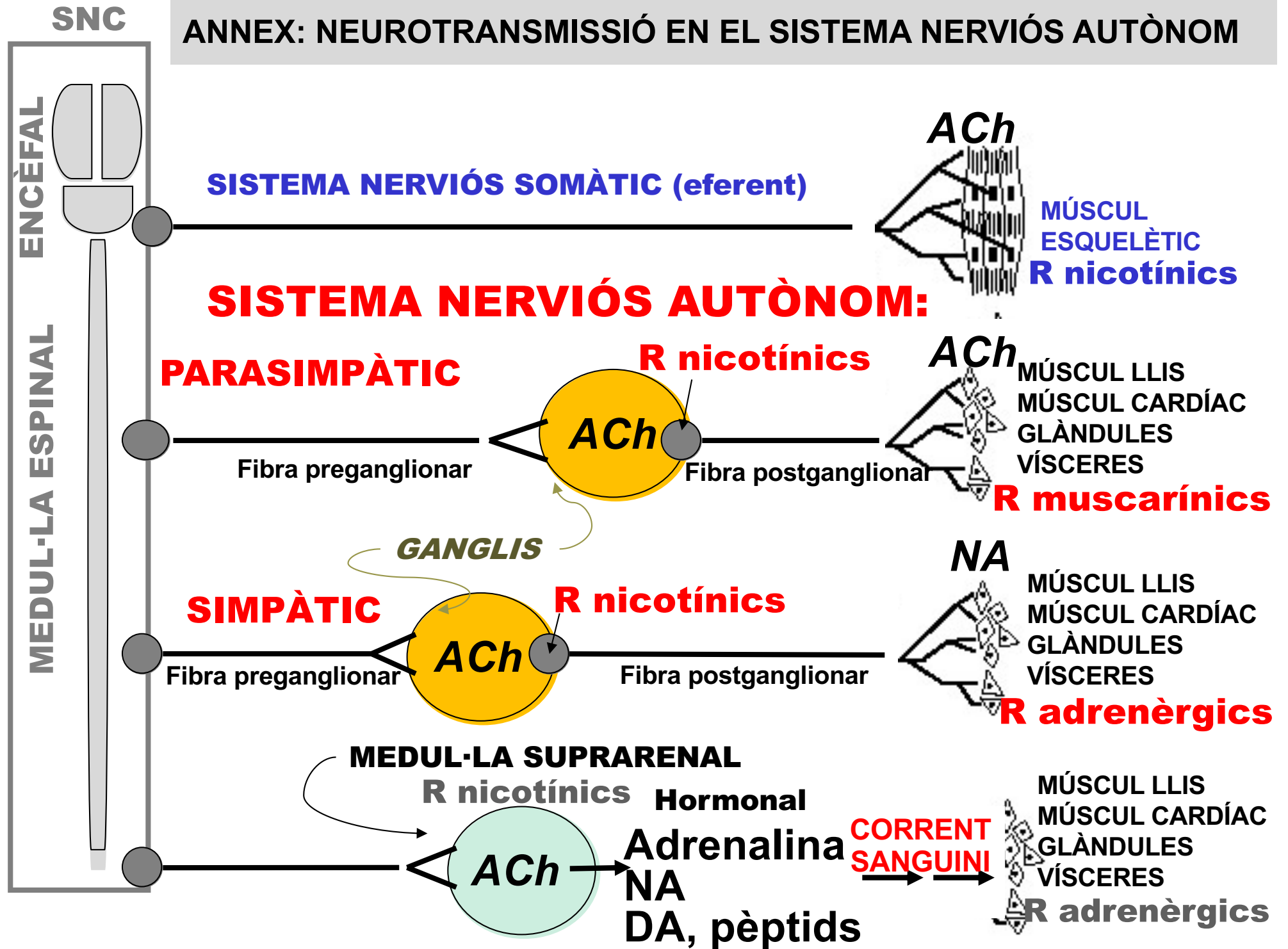
SIMPÀTIC

PARASIMPÀTIC

CARACTERÍSTIQUES DEL S.N.A.

- El sistema nerviós autònom transmet **tots els senyals que ixen del SNC** a la resta del cos, amb excepció de la innervació nerviosa del múscul esquelètic (via eferent motora).
- El sistema nerviós autònom no pot actuar sense el SNC i està en gran manera **fora del control voluntari** (per això se'n diu també S.N. vegetatiu).
- Està format pel sistema nerviós **simpàtic, parasimpàtic** i entèric (aquest últim està format per neurones situades en els plexes intramurals de la paret intestinal)
- Regula els següents processos: contracció i relaxació del **múscul llis** vascular i visceral (**inclosos músculs dels ulls**), totes les **secrecions** exocrines (**p. ex. llàgrimes**) i algunes endocrines, el **batec cardíac** i també el **metabolisme energètic**, especialment en el fetge i en el múscul esquelètic.

ANNEX: NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

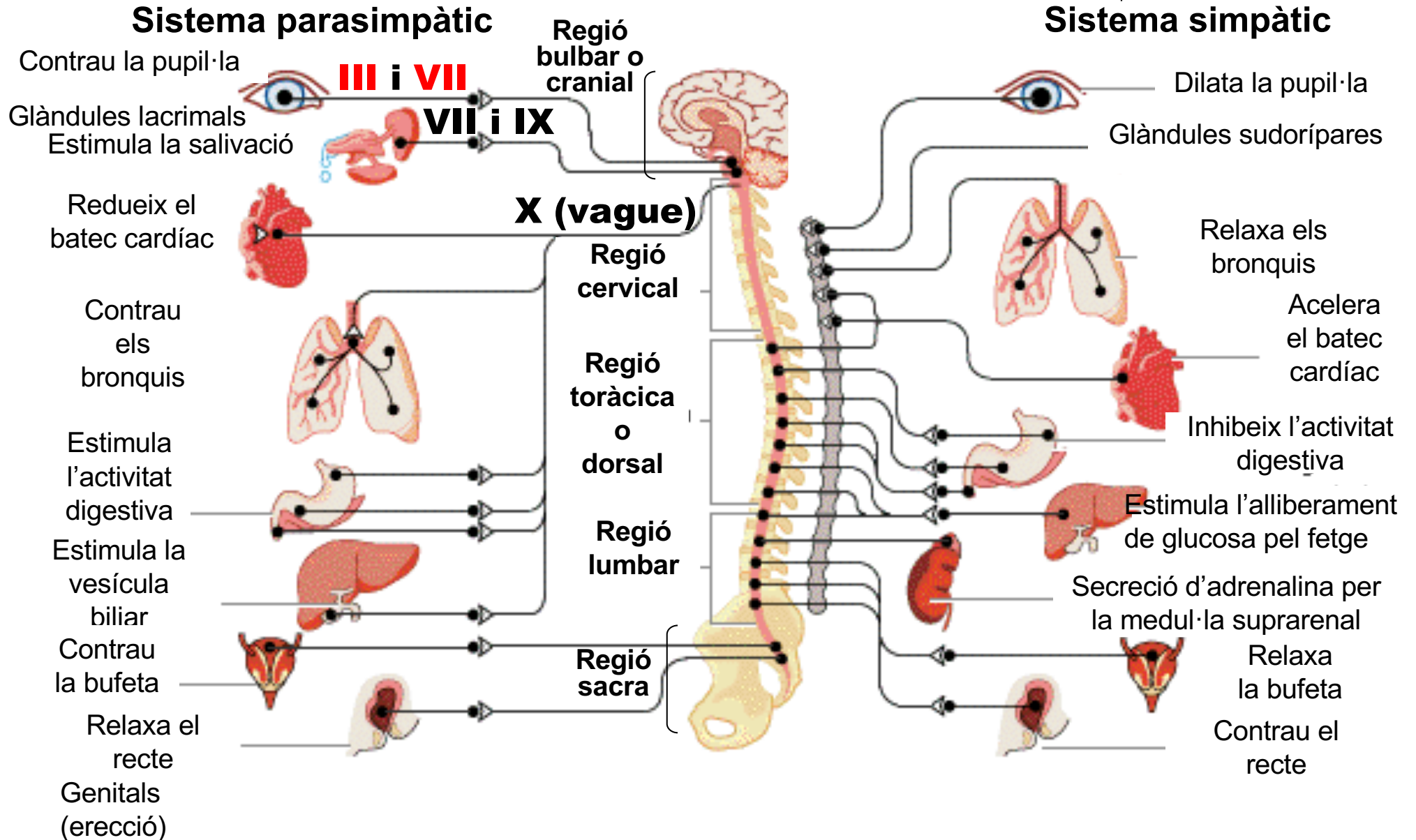


ANNEX: NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

ANATOMIA

(els nervis ixen de la regió cranial i sacra)

(els nervis ixen de la regió cervical, toràctica i lumbar)



ANNEX: NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

ANATOMIA

(els nervis ixen de la regió cranial i sacra)

(els nervis ixen de la regió cervical, toràctica i lumbar)

Sistema parasimpàtic

Contrau la pupil·la

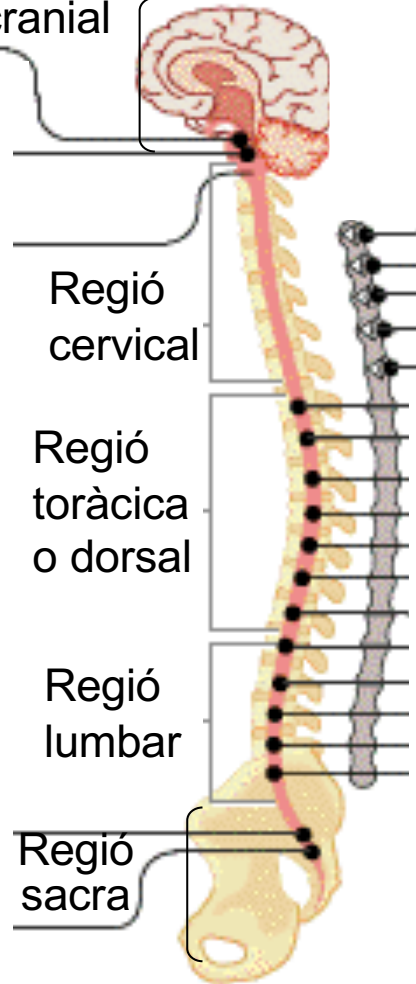


Estimula les glàndules lacrimals

El parell cranial III del sistema parasimpàtic innerva la musculatura dels ulls (amb el gangli entre les neurones pre- i postganglionars ja molt prop de l'ull). Les neurones postganglionars innerven tant els músculs intrínsecs com els extrínsecs de l'ull. Els intrínsecs són l'esfínter de la pupil·la (múscul circular de l'iris) i el múscul circular del cos ciliar. Quan aquests músculs són estimulats pel parell cranial III es produeix la contracció de la pupil·la i la contracció del múscul circular del cos ciliar que permet l'acomodació a la vista de prop.

El parell VII del sistema parasimpàtic innerva les glàndules lacrimals. Quan les estimula provoca la secreció de llàgrimes.

Regió bulbar o cranial



Regió cervical

Regió toràctica o dorsal

Regió lumbar

Regió sacra

Sistema simpàtic

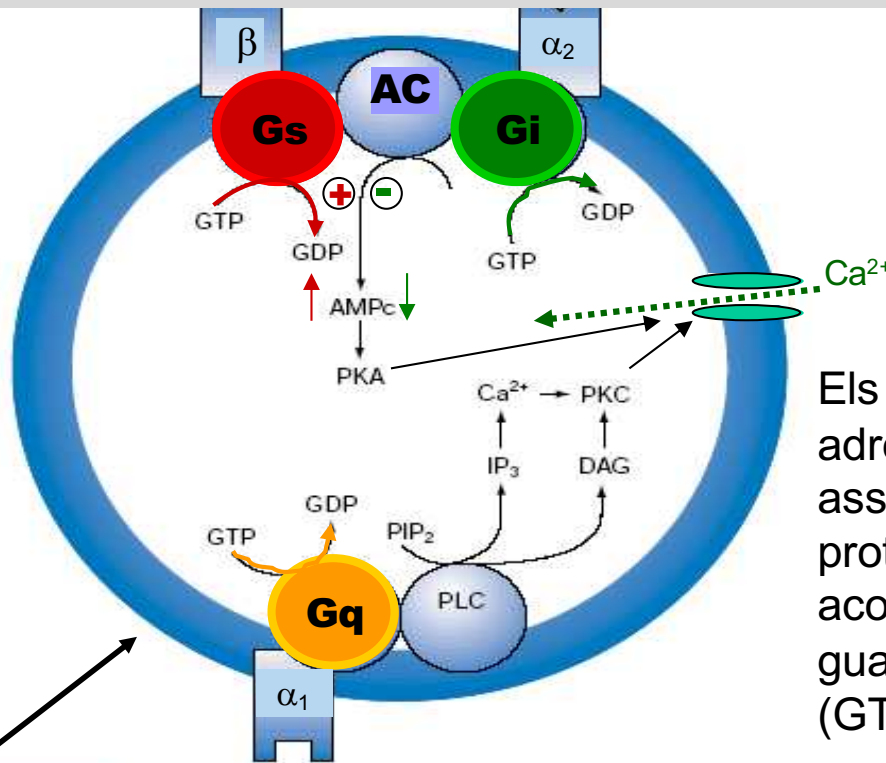
Dilata la pupil·la

Les fibres radials de l'iris són innervades pel simpàtic, les neurones preganglionars del qual es localitzen en les astes laterals de la medul·la toràctica en els segments T1-T2 (regió toràctica o dorsal). Les fibres d'aquestes neurones abandonen la medul·la pels nervis raquidis corresponents, ascendeixen per la cadena simpàtica laterovertebral, per a "sinaptar" en el gangli cervical superior. Des d'aquest gangli, les fibres postganglionars es dirigeixen al globus ocular on innerven les fibres musculars radials de l'iris. L'activació del simpàtic produeix augment del diàmetre de la pupil·la (midriasi), com succeeix en situacions de por, estrès i nerviosisme.

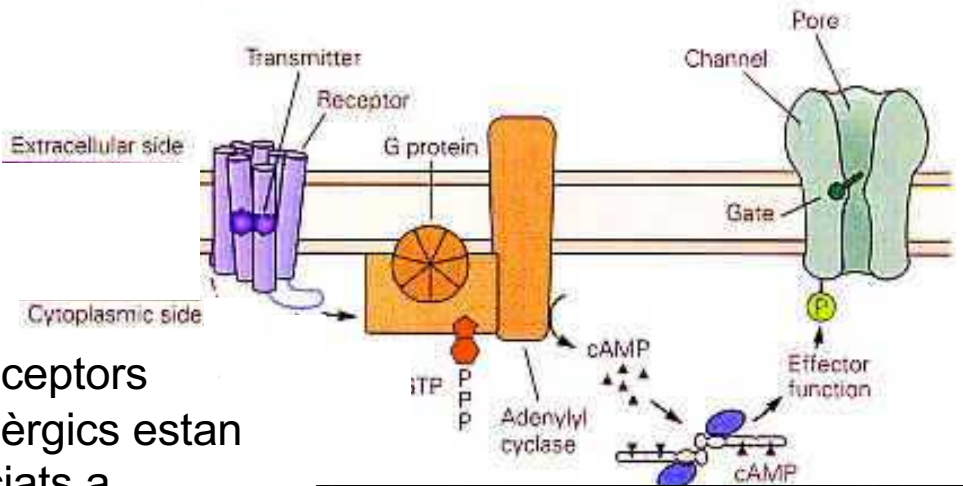
EFACTES DEL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

- Els sistemes nerviosos **simpàtic** i **parasimpàtic** exerceixen **efectes oposats** en alguns òrgans i teixits (p. ex. en el control de la freqüència cardíaca, o a nivell del múscul llis gastrointestinal), però a vegades tots dos sistemes produeixen **efectes pareguts** (p. ex. glàndules salivals) o a vegades **hi ha llocs on només n'actua un** (p. ex. **glàndules lacrimals, afectades només per la innervació parasimpàtica**, o les glàndules sudorípares i la majoria dels vasos sanguinis només tenen innervació simpàtica).
- L'activitat **simpàtica** augmenta en cas d'**estrès** (resposta de lluita o fugida), mentre que l'activitat **parasimpàtica** predomina durant la **societat** i el **repòs**. Tots dos sistemes exerceixen un control fisiològic continu d'òrgans específics en condicions normals (mantenen un equilibri).

ANNEX: MECANISMES MOLECULARS EN RESPOSTA A L'ACTIVACIÓ ADRENÈRGICA



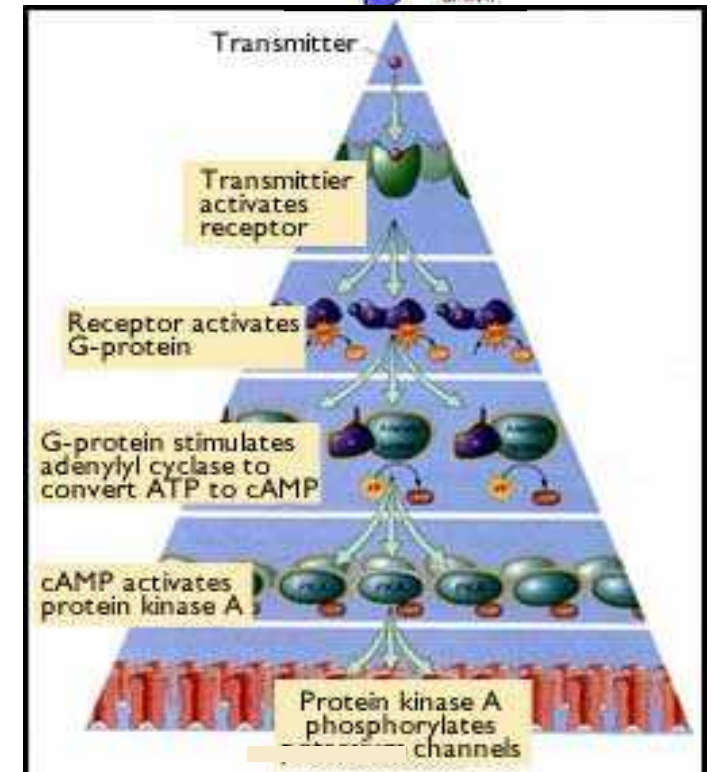
Els receptors adrenèrgics estan associats a proteïnes G, acoblades a guanosina trifosfat (GTP).



Principals receptors adrenèrgics amb el seus corresponents sistemes de transducció. Les proteïnes reguladores G associades a receptors β i α_2 actuen sobre l'activitat de la unitat catalítica adenilat ciclasa (AC). La proteïna G de receptors β estimula AC (Gs) (augmenten nivells AMPc) i la proteïna G de receptors α_2 inhibeix AC (Gi) (baixen nivells AMPc).

La proteïna Gq, associada a receptor α_1 , activa la fosfolipasa C (PLC) i així també la hidròlisi del fosfatidilinositol bifosfat (PIP₂) en diacilglicerol (DAG) i inositol trifosfat (IP₃).

AMPc és un sistema de segon missatger que activa la proteïna cinasa A (PKA). També PLC, IP₃, DAG i Ca²⁺ són segons missatgers que activen la proteïna cinasa C (PKC). PKA i PKC són enzims efectors (ex: fosforilen canals de Ca²⁺ i els obrin). AMPc: adenosina monofosfat cíclic; GDP: guanosina difosfat.



ÒRGAN	RESPOSTA SIMPÀTICA	RESPOSTA PARASIMPÀTICA
ULL		
PUPIL·LA (innervada pel S i PS)	Dilatació (midriasi) (en contraure el múscul radial de l'iris)	Contracció (miosi) (en contraure el múscul circular de l'iris)
MÚSCUL CILIAR (innervat pel PS)		Acomodació a visió propera (en contraure les fibres circulars del múscul ciliar i així arquegen el cristal·lí)
MALLA TRABECULAR EPITELI CILIAR (produeix humor aquós)	↑Producció HA a l'ull (R-β2) ↓Producció HA a l'ull (R-α2)	Augmenta eixida de HA Augmenta eixida de HA?????
GLÀNDULES LACRIMALS	Sense efecte	Secreció
COR		
Nòdul sinusal	↑Freqüència	↓Freqüència
Nòdul auriculoventricular	↑Automaticitat	↓Veloc. conducció, bloqueig
Múscul ventricular	↑Automaticitat, ↑Força	Sense efecte
Múscul auricular	↑Força	↓Força
VÍSCERES		
Bronquis: múscul llis	Sense innervació directa dels bronquíols, dilatació per adrenalina circulant	Contracció
Tub digestiu:		
múscul	↓Motilitat	↑Motilitat
esfínters	Contracció	Dilatació
glàndules	Sense efecte	Secreció

Òrgan	Resposta simpàtica	Resposta parasimpàtica
VASOS SANGUINIS		
Coronàries	Contracció	Sense efecte
Venes	Contracció Dilatació	Sense efecte Sense efecte
ÒRGANS SEXUALS MASCULINS	Ejaculació	Erecció
PELL		
Glàndules sudorípares	Secreció (colinèrgic)	Sense efecte
Complex pilomotor	Piloerecció	Sense efecte
GLÀNDULES SALIVALS	Secreció	Secreció
FUNCIONS METABÒLIQUES		
gliconeogènesi, glicogenòlisi	Augment	Sense efecte
lipòlisi, secreció de renina	Augment	Sense efecte
insulina	Disminució	Sense efecte
MEDULLA SUPRARENAL	Secreció de A i NA	Sense efecte
ÚTER	Gràvid (contracció) No gràvid (relaxació)	Variable
BUFETA URINÀRIA		
Múscul detrusor	Relaxació	Contracció
Esfínter	Contracció	Relaxació (Permet orinar)

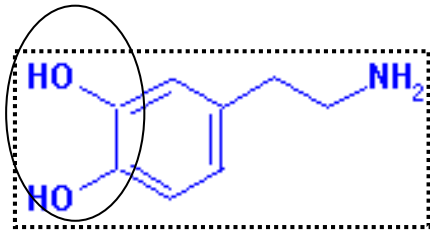
ANNEX: NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

TRANSMISSORS DEL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

- ✓ Perquè la primera neurona del S.N.A. (la preganglionar) es comuniqui amb la neurona postganglionar és necessari que la neurona preganglionar alliberi en els ganglis (el punt d'unió de les dues neurones) unes substàncies (els neurotransmissors: Nt) que han de ser captades per uns receptors de la neurona postganglionar.
- ✓ Al mateix temps, perquè la neurona postganglionar es comuniqui amb l'òrgan efector (els ulls, per exemple) també és necessari que la neurona postganglionar alliberi Nt que han de ser captats per receptors de l'òrgan efector.
- ✓ Els Nt principals són l'**acetilcolina (ACh)** i la **noradrenalina (NA)**.
- ✓ Totes les neurones **preganglionars (PS i S)** són **colinèrgiques**, és a dir, **el NT que alliberen és acetilcolina (ACh)**; en aquesta transmissió ganglionar l'ACh s'uneix a **receptors nicotínics d'ACh** (que són en el cos cel·lular de la neurona postganglionar).
- ✓ Les neurones **postganglionars parasimpàtiques** també són **colinèrgiques**, però en aquest cas l'ACh s'uneix **receptors muscarínics** que ja són en els òrgans efectors (en els ulls, p. ex.).
- ✓ Les neurones **simpàtiques postganglionars** són majoritàriament **noradrenèrgiques** (el Nt és la NA; els receptors a l'òrgan efector són els **adrenèrgics**), encara que algunes són colinèrgiques (p. ex. a les glàndules sudorípares el Nt és ACh).

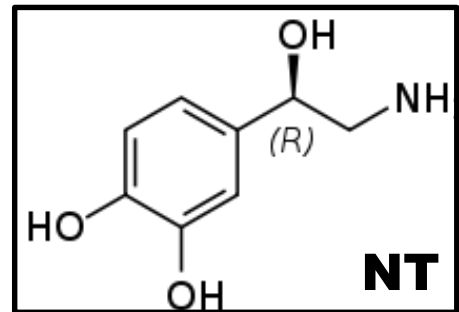
ANNEX: NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

ESTRUCTURA QUÍMICA DE NEUROTRANSMISSORS

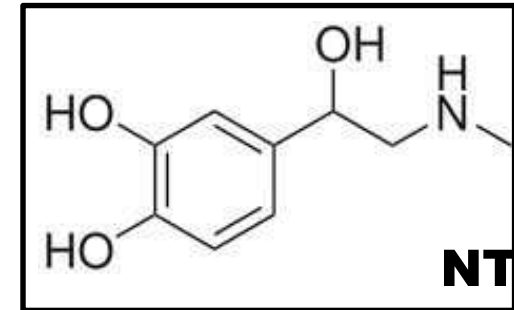


CATECOLAMINES:

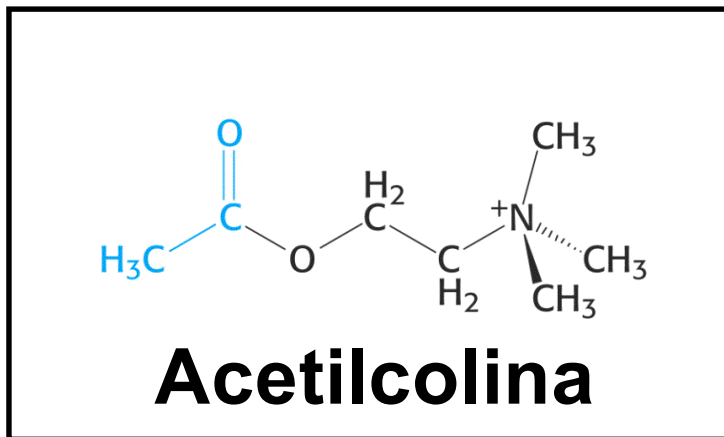
Grup catecol i
cadena lateral etilamina



Noradrenalina



Adrenalina



SNC

NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

ANNEX. FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA (Nt= acetilcolina)

ENCÈFAL

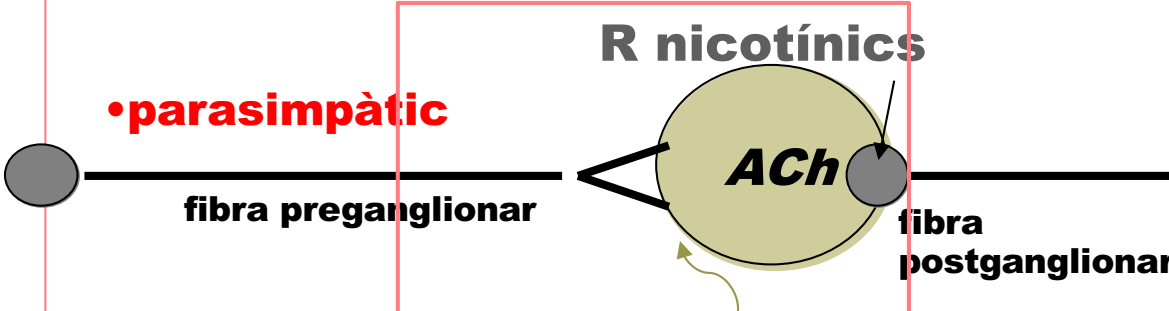
SISTEMA NERVIÓS SOMÀTIC (eferent)



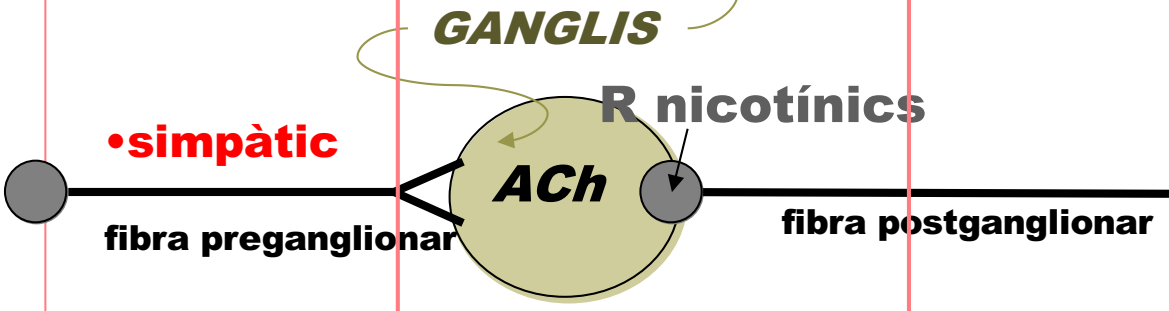
SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

MEDUL·LA ESPINAL

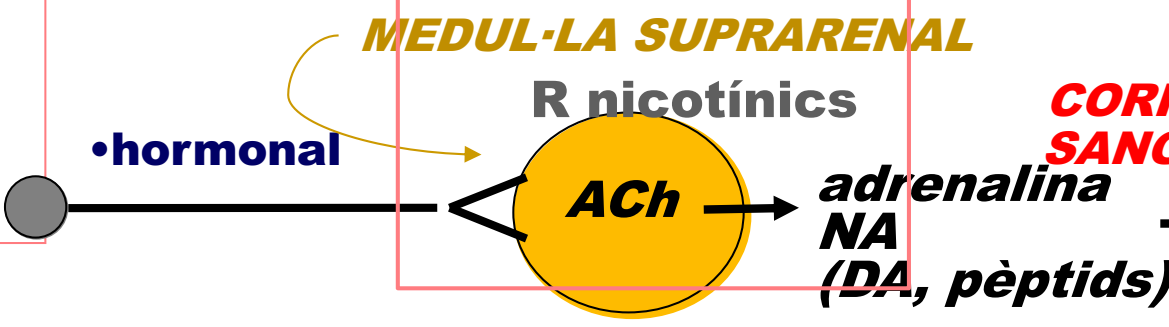
•parasimpàtic



•simpàtic



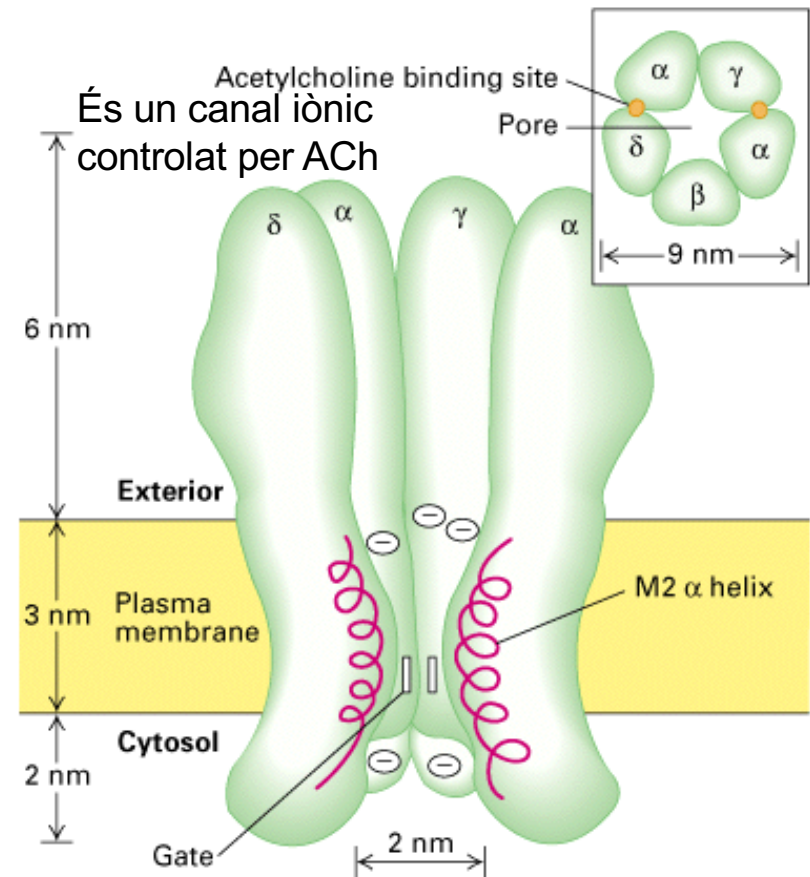
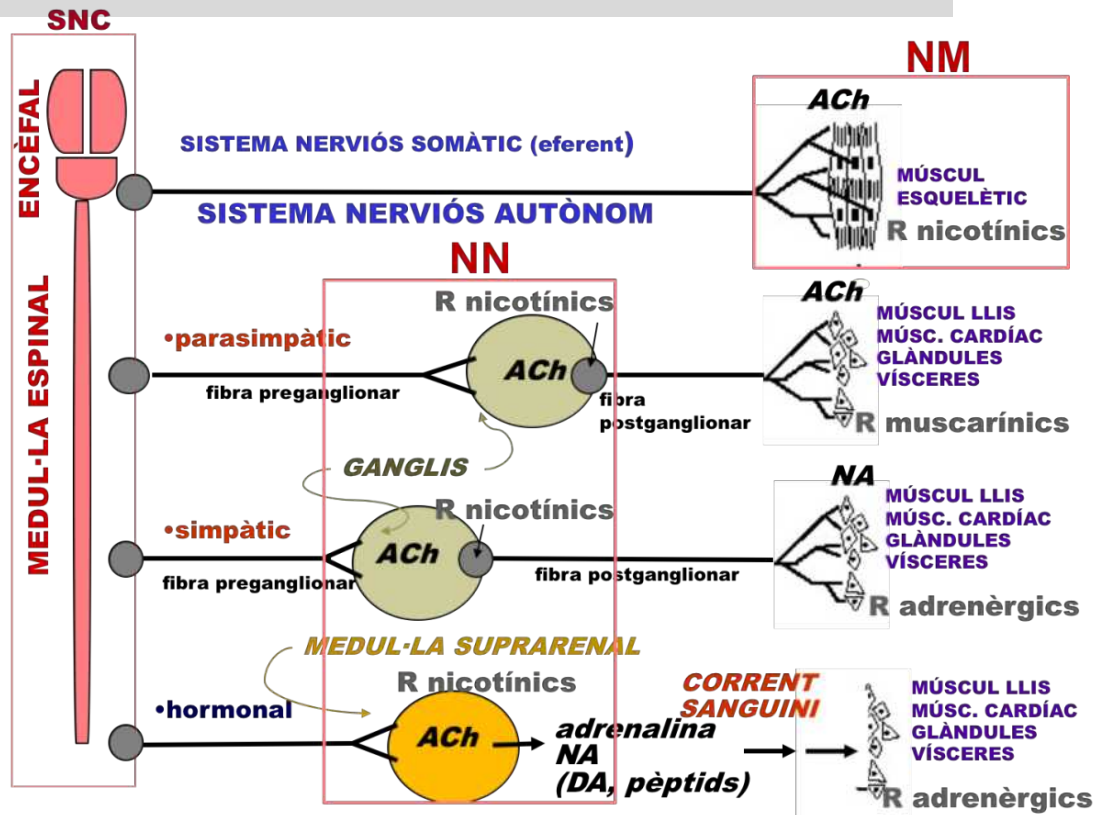
•hormonal



MEDUL·LA SUPRARENAL

RECEPTORS NICOTÍNIC: SUBTIPUS I LOCALITZACIÓ

ANNEX. FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA



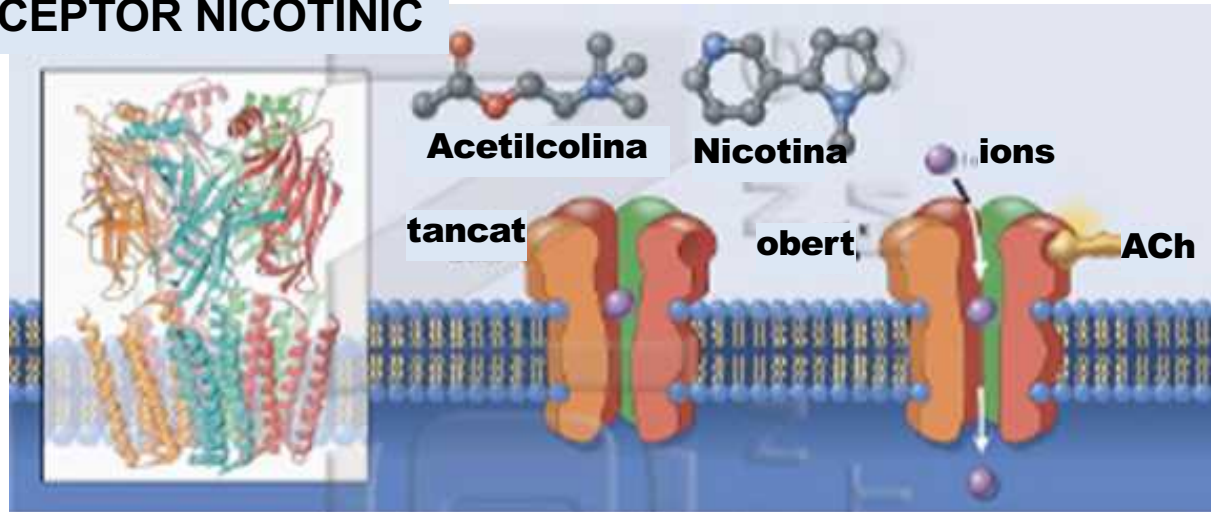
RECEPTORS NICOTÍNICS

RECEPTORS NICOTÍNICS			
SUBTIPUS	NM o receptor nicotínic muscular	NN o receptor nicotínic neuronal perifèric	Receptor nicotínic neuronal central
LOCALITZACIÓ	Membrana de placa motora	Membrana de cèl·lules postganglionars simpàtiques i parasimpàtiques. Medul·la suprarenal (membrana cèl·lules cromafins)	Diferents localitzacions en el SNC

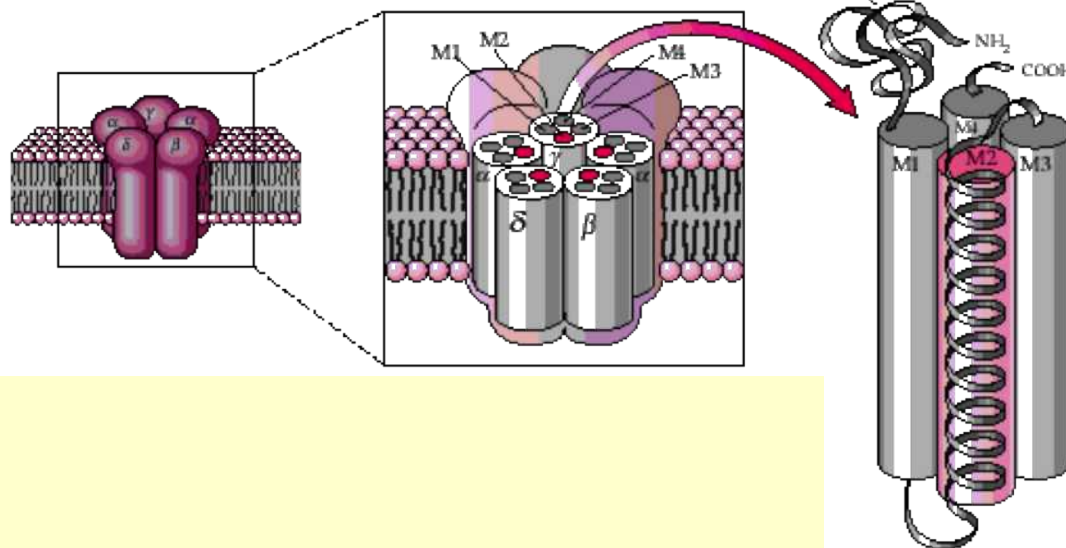
ANNEX. FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA

RECEPTORS NICOTÍNICS: ESTRUCTURA

RECEPTOR NICOTÍNIC



Augmenten la permeabilitat de canals de Na^+ i K^+ . Això despolaritza la membrana i provoca un potencial d'acció en mil·lsegons.



Flórez. Farmacología Humana, 2014

SNC

NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

ANNEX. FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA

ENCÈFAL

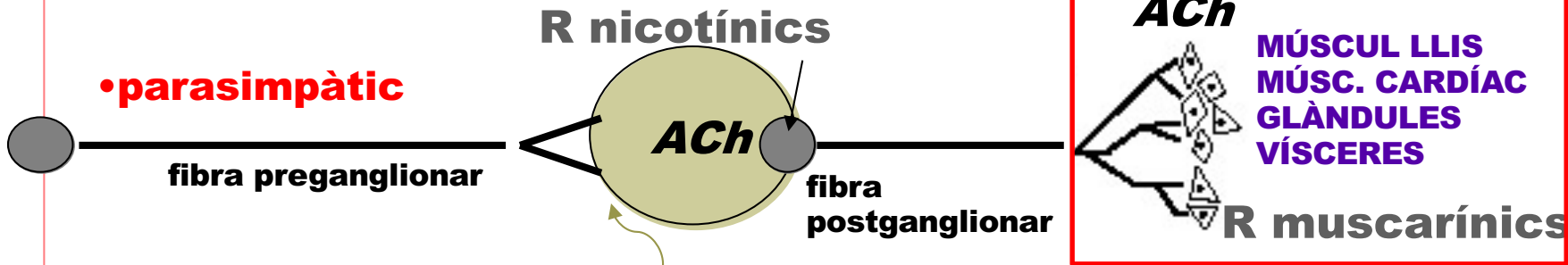
MEDUL·LA ESPINAL

SISTEMA NERVIÓS SOMÀTIC (eferent)



SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

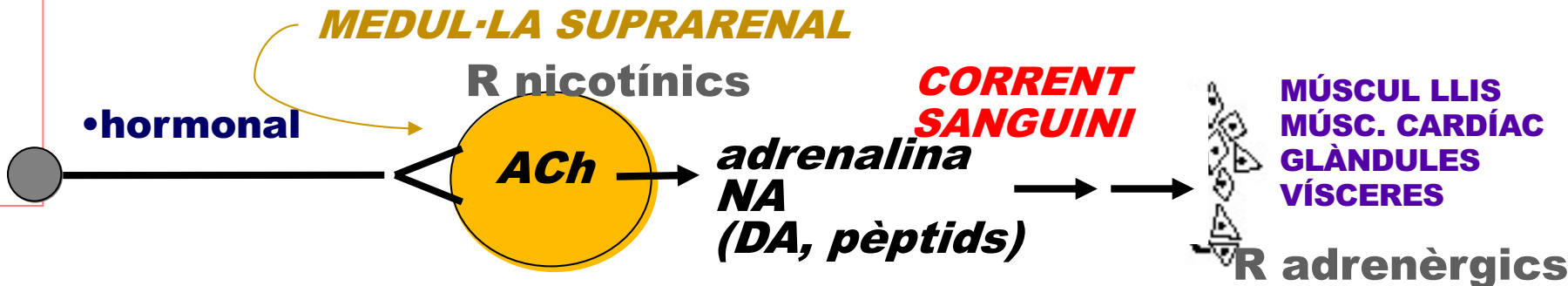
•parasimpàtic



•simpàtic

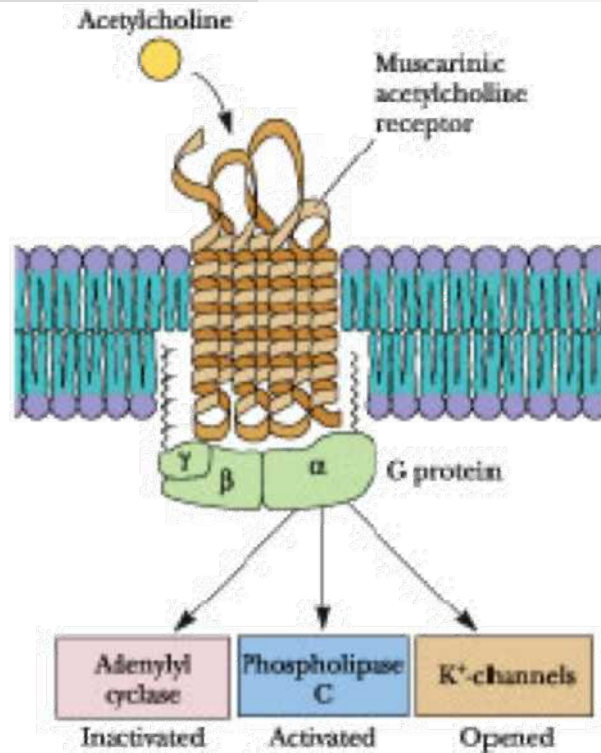


•hormonal

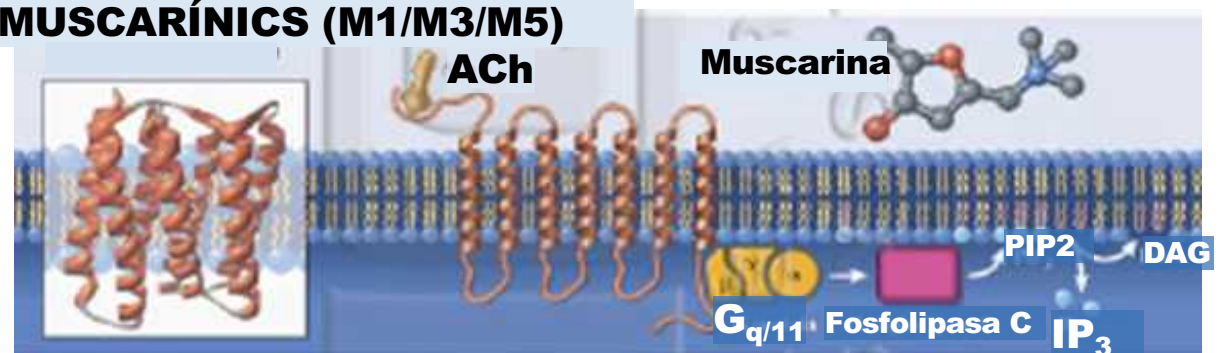


ANNEX. FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA

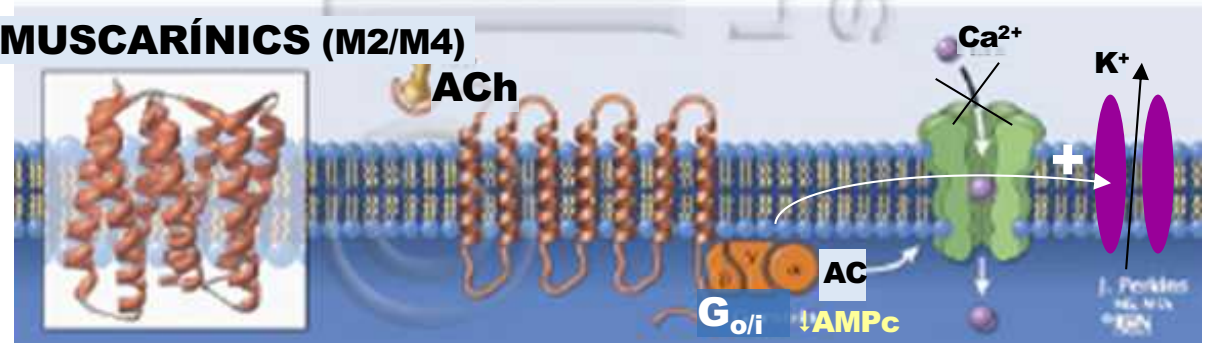
RECEPTORS MUSCARÍNICS					
SUBTIPUS	M1	M3	M5	M2	M4
PROTEÏNA G acoblada	proteïnes $G_{q/11}$ (estimulants)			proteïnes $G_{o/i}$ (inhibidores)	
MECANISME EFECTOR	Activen fosfolipasa C \Rightarrow \uparrow IP ₃ \Rightarrow \uparrow Ca ²⁺			\uparrow canal K ⁺ Inhibeixen adenilat ciclasa \Rightarrow \downarrow Ca ²⁺	
LOCALITZACIÓ	SNC, paret i cèl·lules secretores gàstriques PRESINÀPTIC: term. nervioses colinèrgiques	SNC, cèl·lules secretores, m. llis (vies aèries, sist. urinari, ulls), endoteli vascular	SNC	SNC, cor, PRESINÀPTIC: terminacions nervioses colinèrgiques	SNC



MUSCARÍNICS (M1/M3/M5) ACh



MUSCARÍNICS (M2/M4) ACh



ANNEX. FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA

RESPOSTES A L'ACTIVACIÓ DE RECEPTORS MUSCARÍNICS

TEIXITS	M ₁	M ₃	M ₅	M ₂	M ₄
MÚSCUL LLIS					
Bronquis		contracció			
Aparell digestiu	contracció	contracció			
Bufeta urinaria		contracció			
Fibra circular ocular		contracció			
Múscul ciliar ocular		(contracció de pupil·la) contracció (acomodació)			
VASCULAR		relaxació (per estimulació endotelial)			
COR					
Freqüència				disminució	
Força de contracció				disminució	
GLÀNDULES					
Salivals		secreció			
Lacrimals		secreció			
Digestives	secreció	secreció			
Bronquials		secreció			
SNC	estimulació			desconeguda	desconeguda

ANNEX. FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA

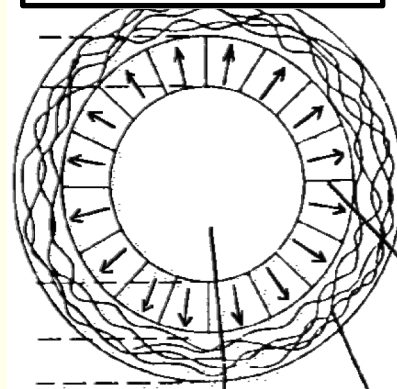
AGONISTES MUSCARÍNICS D'ACCIÓ DIRECTA = parasimpaticomimètics:

EFFECTES FARMACOLÒGICS

	RESPOSTA / ACCIÓ
M₁	Estimulació SNC Estimulació aparell i glàndules digestives
M₃	Estimulació secrecions Vasodilatació Contracció bronquial Contracció aparell digestiu i bufeta urinària Contracció fibres oculars: ciliar i iris circular
M₂	Inhibició cardíaca

OCULAR

MIDRIASI



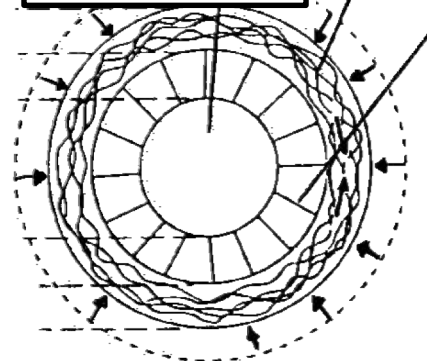
Innervació Simpàtica

Fibres radials iris

Pupilla

Fibres circulars iris

MIOSI



Fibres circulars iris

Fibres radials iris

Innervació Parasimpàtica

2.2. CLASSIFICACIÓ DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA MIDA DE LA PUPIL·LA

MIÒTICS

- **PARASIMPATICOMIMÈTICS**, equival a dir agonistes del S.N.P. (Estimulen el S.N. Parasimpàtic: contrauen la pupil·la i el múscul del cos ciliar)
 - **Pilocarpina**: es comporta igual que l'ACh, s'uneix al mateix receptor muscarínic de l'ull i l'activa, és un agonista directe de l'ACh.
 - **Acetilcolina**: 1%
 - **Fisostigmina**: inhibeix l'enzim acetilcolinesterasa, augmenta la concentració d'ACh. Ja no està comercialitzat.
 - **Neostigmina**: *Miastenia gravis*, malaltia en la qual disminueix la quantitat de R. nicotínics en la unió neuromotora (tema 1.4.)
- **SIMPATICOLÍTICS**, equival a dir BLOCADORS DEL S.N. SIMPÀTIC o antagonistes del S.N.S. (Bloquegen el S.N. Simpàtic, per tant, impedeixen la dilatació de la pupil·la)
 - Timoxamina** (bloqueja els R-alfa-adrenèrgics del S.N. simpàtic, és un antagonista competitiu de la NA. Reverteix la midriasi. No està comercialitzat)

2.2. CLASSIFICACIÓ DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA MIDA DE LA PUPIL·LA

MIDRIÀTICS

- **PARASIMPATICOLÍTICS O ANTICOLINÈRGICS**, equivalent a antimuscarínics o blocadors (o antagonistes) del S.N.P.
Impedeixen la contracció de la pupil·la; a més paralitzen el múscul circular del cos ciliar, el qual no es pot contraure (**cicloplegia**). Així impedeix l'acomodació a la visió de prop.
 - **Atropina**: És un antagonista competitiu de l'ACh, s'uneix al receptor muscarínic i el bloqueja. Escopolamina.
 - **Ciclopentolat**
 - **Tropicamida**
 - **Homatropina** (retirat) Revocat 16/02/2015
- **SIMPATICOMIMÈTICS**, equivalent a agonistes del S.N.S.
Es comporten com la NA. Estimulen el S.N.S., per tant provoquen la dilatació de la pupil·la)
 - **Fenilefrina**: És agonista de la NA a nivell dels R- α_1 -adrenèrgics, s'uneix a aquests receptors i els activa.
 - **Apraclonidina, Brimonidina**: Són agonistes α_2 -adrenèrgics selectius. Disminueixen la PIO en reduir la producció d'humor aquós.

Datura stramonium (estramoni, herba talpera)
Més rica en escopolamina, molt tòxica a dosis baixes.



Atropa belladonna (belladona)
Més rica en atropina.



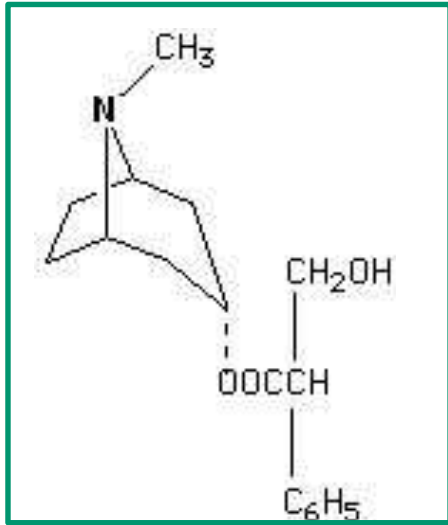
Fruit de l'estramoni



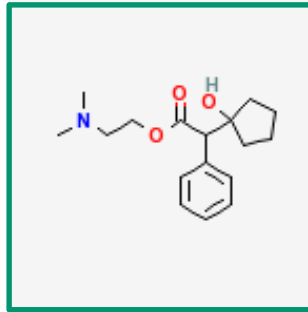
Fruit de belladona

ESTRUCTURES QUÍMIQUES DE MIDRIÀTICS

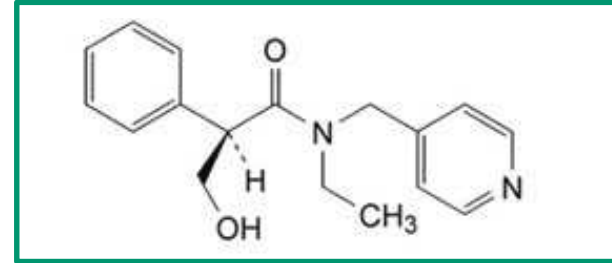
PARASIMPATOLÍTICS



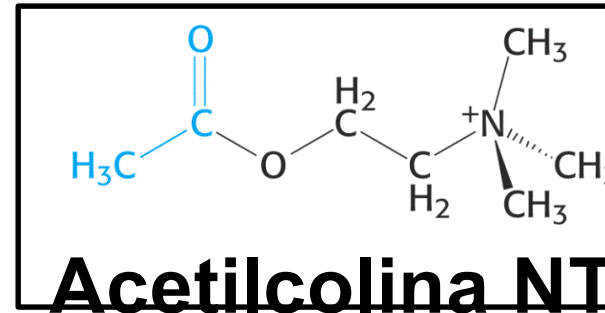
Atropina



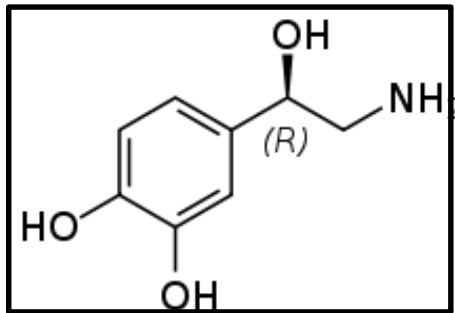
Ciclopentolat



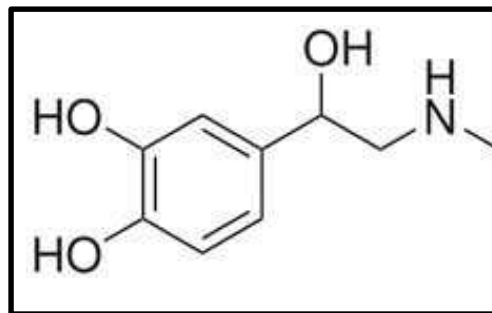
Tropicamida



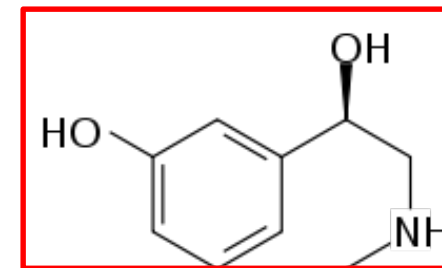
Acetilcolina NT



Noradrenalina NT



Adrenalina NT



Fenilefrina

SIMPATICOMIMÈTIC

2.3. USOS TERAPÈUTICS I EXPLORATORIS OCULARS

MIÒTICS

- **PARASIMPATICOMIMÈTICS:** s'usen per a alguns casos de glaucoma i sobretot per a sobredosi ocular de midriàtics (ex: tropicamida o fenilefrina).

Pilocarpina: També s'usa per a tractar sequedat ocular (ús col·liri) i xerostomia (boca seca, ús oral). S'utilitza també per a la síndrome de Sjögren.

Acetilcolina: 10 mg/ml en ús hospitalari per a produir miosi ràpida (solució extemporània, col·liri).

Neostigmina: S'utilitza principalment per a la *Miastenia gravis* (via oral).

MIDRIÀTICS

- **PARASIMPATICOLÍTICS O ANTICOLINÈRGICS:** s'utilitzen sobretot per a **exploracions oftalmològiques que necessiten les pupil·les dilatades** (exploració de retina perifèrica i refracció en xiquets). També en uveïtis, queratitís i espasmes del cos ciliar. També en el **preoperatori ocular** (p. ex. cirurgia de cataractes). Ús com col·liris:

Atropina: És el de major potència i duració, 7-14 dies. També s'utilitza en xiquets per a trencar adherències (sinèquies) entre l'iris i cristal·lí, i per al tractament d'esotropies d'acomodació (un tipus d'estrabisme). També s'usa per via oral en la intoxicació amb inhibidors de l'acetilcolinesterasa (insecticides, fisostigmina).

Ciclopentolat: Efecte de duració mitjana.

Tropicamida: Efecte de duració curta, hores. S'utilitza molt més que l'atropina en exploracions.

- **SIMPATICOMIMÈTICS**

Fenilefrina: S'utilitza com a agent per a dilatar les pupil·les per a exploracions oftalmològiques i preoperatori. En col·liri 2%. També en forma d'insert oftàlmic junt amb tropicamida: Mydriaser®: 0,28 mg/5,4 mg, fenilefrina/tropicamida. S'utilitza molt més com a descongestionant de vies nasals, en cas de refredat, grip o al·lèrgies, en forma de granulat, via oral.

Efedrina (s'usa més per a la hipotensió, via intravenosa, sols en hospital, també en hemorroides)

2.3. USOS TERAPÈUTICS I EXPLORATORIS OCULARS

MIÒTICS

PARASIMPATICOMIMÈTICS: s'usen en alguns casos de glaucoma i per a sobredosi ocular de midriàtics com tropicamida o fenilefrina:

- **Pilocarpina:** També s'utilitza per a tractar la sequedat ocular (xeroftàlmia, ús col·liri) i bucal (xerostomia, via oral). S'utilitza per a la síndrome de Sjögren.

- **Acetilcolina:** 10mg/ml en ús hospitalari per a produir miosi ràpida (solució extemporània, col·liri).

- **Neostigmina:** S'utilitza principalment per a la *Miastenia gravis* (via oral).

2.3. USOS TERAPÈUTICS I EXPLORATORIS OCULARS

MIDRIÀTICS

PARASIMPATICOLÍTICS O ANTICOLINÈRGICS: s'utilitzen sobretot per a **exploracions oftalmològiques que necessiten les pupil·les dilatades** (exploració de retina perifèrica i refracció en infants). També en uveïtis, queratitis i espasmes del cos ciliar. També en el **preoperatori ocular** (p. ex. cirurgia de cataractes). Ús com col·liris:

- **Atropina:** És el de major potència i duració, 7-14 dies. També s'utilitza en infants per a trencar adherències (sinèquies) entre l'iris i cristal·lí, i pel tractament d'esotropies d'acomodació (un tipus d'estrabisme). També s'usa per via oral en la intoxicació amb inhibidors de l'acetilcolinesterasa (insecticides, fisostigmina).
- **Ciclopentolat:** Efecte de duració mitjana.
- **Tropicamida:** Efecte de duració curta, unes hores. S'utilitza molt més que l'atropina en exploracions.

2.3. USOS TERAPÈUTICS I EXPLORATORIS OCULARS

MIDRIÀTICS

SIMPATICOMIMÈTICS

- **Fenilefrina:** S'utilitza com a agent per a dilatar les pupil·les per a exploracions oftalmològiques i preoperatori. En col·liri 2%.
També en forma d'insert oftàlmic junt amb tropicamida:
Mydriaser[®]: 0,28 mg/5,4 mg, fenilefrina/tropicamida.

S'utilitza molt més com a descongestionant de vies nasals, en forma de granulat, en cas de refredat, grip o al·lèrgies, via oral, també per polvorització nasal.

Efedrina (s'usa més per a la hipotensió, via intravenosa, sols en hospital, també en hemorroides).

2.4. REACCIONS ADVERSES DELS MEDICAMENTS (RAM)

PARASIMPATICOMIMÈTICS (miòtics)

Hipotensió, bradicàrdia, asma, augment de llagrimaig, iritis

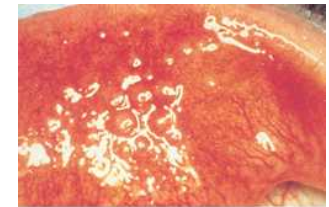
PARASIMPATICOLÍTICS (midriàtics i cicloplègics)

Sequedat de boca, estrenyiment, taquicàrdia, visió borrosa, sensibilitat a la llum, conjuntivitis fol·licular, hiperèmia, augment de PIO (contraindicat en pacients amb glaucoma d'angle tancat).

Ansietat, nerviosisme, al·lucinacions (infants): per l'efecte en el SNC, si hi ha absorció sistèmica.

SIMPATICOMIMÈTICS (midriàtics)

Visió borrosa, sensibilitat a la llum, hiperèmia, augment de PIO en pacients amb glaucoma d'angle tancat (contraindicat en aquests pacients). Si hi ha absorció sistèmica: taquicàrdia, tremolor, hipertensió.



Conjuntivitis fol·licular



hiperèmia

ALTRES FÀRMACS PODEN PRODUIR MIOSI I MIDRIASI COM RAM

Midriasi: Antihistamínics, antidepressius i hipnòtics

Miosi: Antihipertensius (alcohol)

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

3.1. INTRODUCCIÓ

3.2. FÀRMACS QUE AUGMENTEN LA PIO

3.3. FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN LA PIO: ANTIGLAUCOMATOSOS

3.4. USOS TERAPÈUTICS I EXPLORATORIS

3.5. RAM

M^a Carmen González Mas
Grau d'Òptica i Optometria

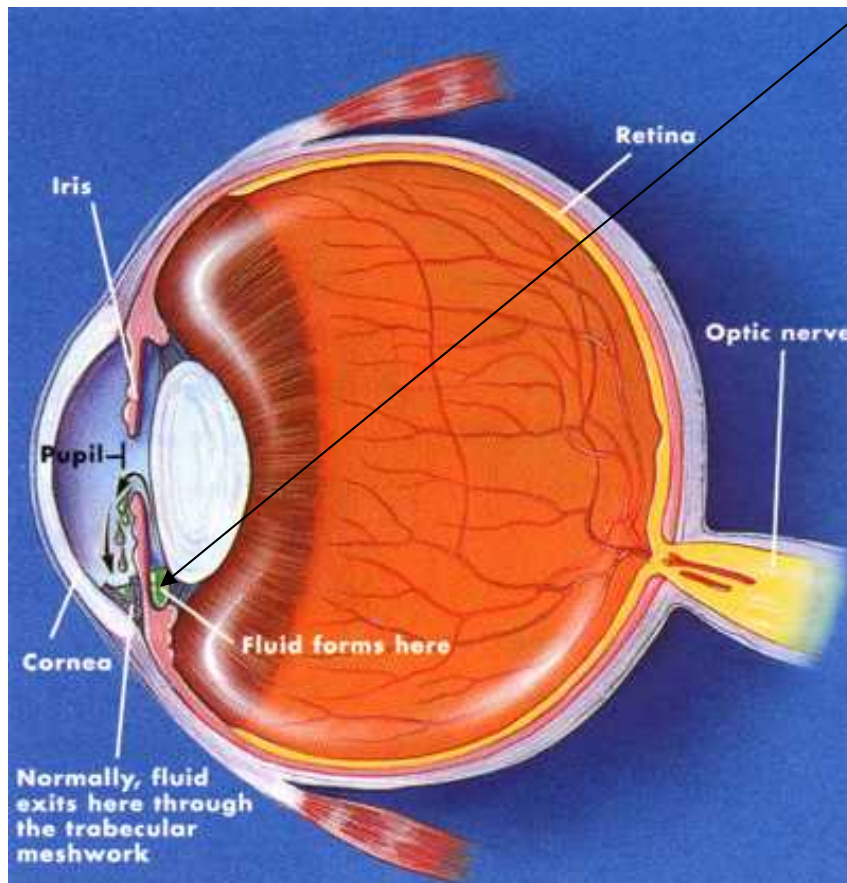
TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

INTRODUCCIÓ

PIO: Equilibri entre la producció i l'eliminació de l'humor aquós.
Normal entre 10 mm i 20 mm de Hg

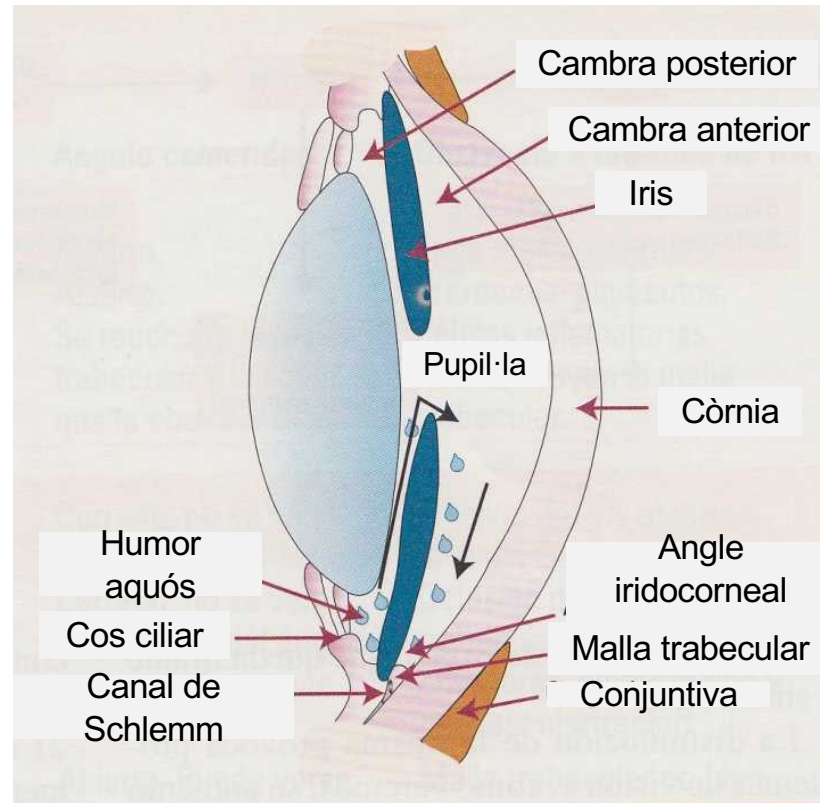
HUMOR AQUÓS

Secretat principalment per l'epiteli del cos ciliar i en menor proporció per l'iris en la cambra POSTERIOR. Després passa a la cambra anterior a través de la pupila. Ix de l'ull travessant la malla trabecular (a l'angle iridocorneal [o camerular], entre l'iris i la còrnia), cosa que li permet accedir al canal de Schlemm, pel qual arriba a la circulació venosa.



TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

CIRCULACIÓ DE L'HUMOR AQUÓS



- **VIA TRABECULAR (convencional): 90%** de l'humor aquós ix per aquesta via.
- **VIA UVEOESCLERAL: 10%** restant (el HA flueix a través del cos ciliar fins a l'espai supracoroidal, per a ser drenat a la circulació venosa general).

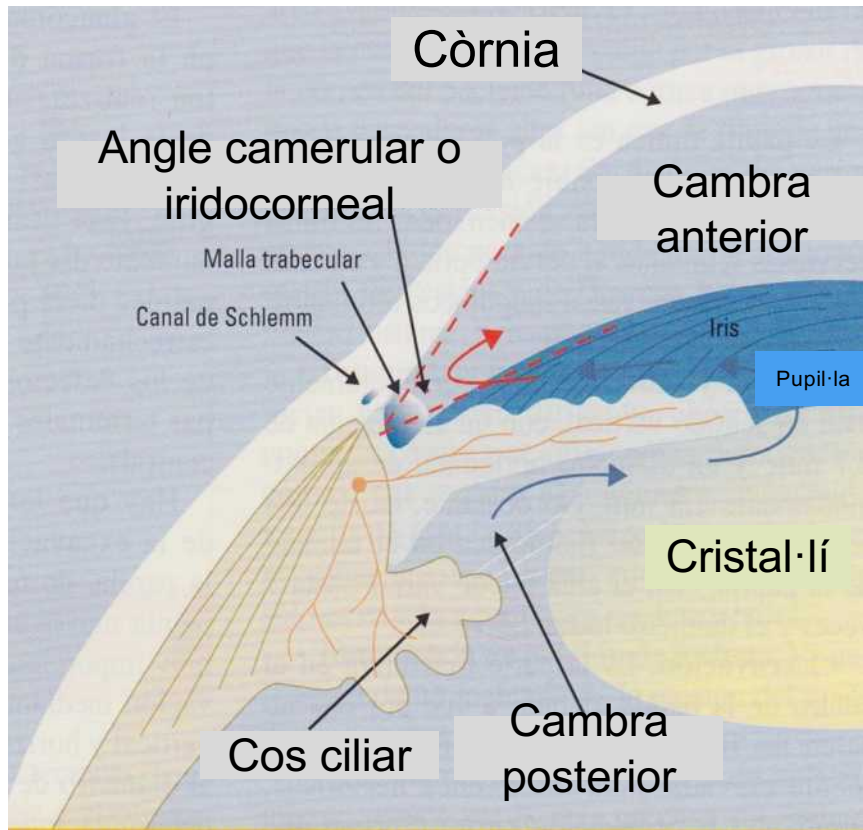
TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

CARACTERÍSTIQUES DELS DIFERENTS TIPUS DE GLAUCOMA

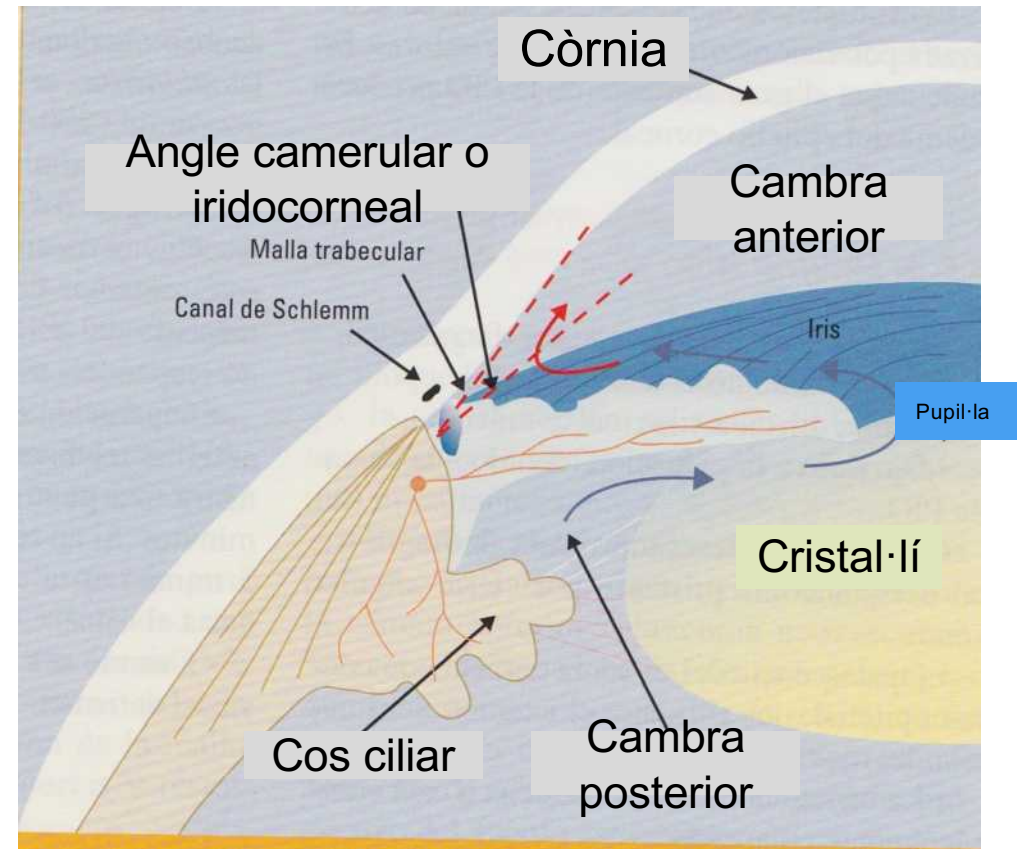
Tipus de glaucoma	Freqüència	Angle camerular	Obstacle a l'eixida d'humor aquós
Glaucoma d'angle obert: <ul style="list-style-type: none"> • Primari • Secundari 	90% 2-4%	Obert Obert Es reconeix la malla trabecular i les cèl·lules que l'obstrueixen	En la malla trabecular. Eritròcits, pigments, cèl·lules inflamatòries que obstrueixen la malla trabecular.
Glaucoma d'angle tancat: <ul style="list-style-type: none"> • Primari • Secundari 	5% 2-4%	Tancat , no es veuen estructures de l'angle. Tancat , no es veuen estructures de l'angle i sí estructures que l'oclouen	El teixit de l'iris obstrueix la malla trabecular. Oclusió de la malla trabecular per sinèquies anteriors, cicatrització i neovascularització.
Glaucoma congènit	1%	Obert , es pot veure teixit embrionari que tapa l'angle i la falta de diferenciació.	Malla trabecular no ben diferenciada i oclusa pel teixit embrionari.

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

GLAUCOMA D'ANGLE OBERT



GLAUCOMA D'ANGLE TANCAT



TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

3.2. FÀRMACS QUE AUGMENTEN LA PIO

ANTICOLINÈRGICS: Bloquegen el S. N. Parasimpàtic: Ús oftàlmic: Fàrmacs que s'utilitzen per a produir midriasi en exploracions de diagnosi, ja que impedeixen la constricció de la pupila. A més produeixen **cicloplegia**. Poden augmentar la PIO:

ATROPINA (És un antagonista competitiu de l'ACh, bloqueja el R muscarínic M3)

CICLOPENTOLAT

TROPICAMIDA

HOMATROPINA retirat febrer 2015

Hi ha altres fàrmacs anticolinèrgics, que s'usen amb objectius diferents de l'ocular, però produeixen midriasi i poden augmentar la PIO. Per exemple: antiespasmòdics. P. ex: **bromur de hioscina**: Buscapina®, ús via oral; **bromur de tiotropi**, per al tractament de MPOC, ús via inhalatòria, només actua a nivell dels pulmons, per tant només s'ha d'anar amb compte amb aquest fàrmac si hi ha absorció sistèmica.

FARMACOLOGIA DE LA TRANSMISSIÓ COLINÈRGICA

Tipus de R que intervenen en aquesta transmissió: R. NICOTÍNICS (NOMÉS EN ELS GANGLIS, tant del simpàtic com del parasimpàtic) i **RECEPTORS MUSCARÍNICS** (en la unió entre la fibra postganglionar Parasimpàtica i òrgan efector, és a dir, en la unió neuroefectora Parasimpàtica). **NT: Acetilcolina**

RECEPTORS MUSCARÍNICS					
SUBTIPUS	M1 "nerviosos"	M3 "glandulars/ m. llis"	M5	M2 "cardíacs"	M4
LOCALITZACIÓ	Ganglis autònoms simpàtics. Glàndules gàstriques. SNC Fonamentalment postsinàptica	<u>Glàndules exocrines:</u> gàstriques, salivals, etc. <u>Múscul llis:</u> tub digestiu, vies respiratòries, bufeta urinària, <u>pupila, múscul ciliar.</u> Vasos sanguinis: endoteli. SNC Fonamentalment postsinàptica	SNC. Glàndules salivals. Pupila, múscul ciliar	Cor: aurícula, múscul llis: tub digestiu. SNC: molt distribuït. Postsinàptica i també presinàptica de neurones perifèriques i centrals	SNC
ACCIÓ FARMACOLÒGICA	↑ Activitat motora (tremolor) i cognitiva (origen excitació ganglionar lenta en els ganglis simpàtics i neurones centrals, ↓ conductància K ⁺ , despolarització de la membrana) ↑ secrecions gàstriques	↑ Secrecions: salivals, sudorípars , lacrimals , gàstriques ↑ Peristaltisme ↑ broncoconstricció, ↑ secreció en vies aèries, ↑ micció (contracció de m. vesical, relaxació esfínter vesical), ↓ pressió intraocular ↑ vasodilatació (alliberament NO)	Desconeguda	Cor: ↓ força de contracció ↓ freqüència cardíaca ↓ cabal cardíac	Estímul locomoció

ÒRGAN	RESPOSTA SIMPÀTICA	RESPOSTA PARASIMPÀTICA
ULL PUPIL·LA (innervada pel S i PS)	Dilatació (midriasi) (en contraure el múscul radial de l'iris)	Contracció (miosi) (en contraure el múscul circular de l'iris)
MÚSCUL CILIAR (innervat pel PS)		Acomodació a visió propera (en contraure les fibres circulars del múscul ciliar i així arquejar el cristal·lí)
EPITELI CILIAR (produeix humor aquós)	↑Producció HA a l'ull (R-β2) ↓Producció HA a l'ull (R-α2)	Facilita l'eliminació de l'humor aquós des de l'ull per via venosa, per activació de R-M3
GLÀNDULES LACRIMALS	Sense efecte	Secreció
COR Nòdul sinusal Nòdul auriculoventricular Múscul ventricular Múscul auricular	↑Freqüència ↑Automaticitat ↑Automaticitat, ↑Força ↑Força	↓Freqüència ↓Veloc. conducció, bloqueig Sense efecte ↓Força
VÍSCERES Bronquis: múscul llis	Sense innervació directa dels bronquíols, dilatació per adrenalina circulant	Contracció
Tub digestiu: múscul esfínters glàndules	↓Motilitat Contracció Sense efecte	↑Motilitat Dilatació Secreció

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO)

3.2. FÀRMACS QUE AUGMENTEN LA PIO

Altres fàrmacs, que modifiquen el nivell de neurotransmissors en el SNC i poden tenir **efecte anticolinèrgic**, també poden produir augment de PIO. Són:

- **ANTIPARKINSONIANS** (p. ex: **L-Dopa**, **Carbidopa**: Sinemet®)
- **ANTIDEPRESSIUS** (**Tricíclics** sobretot, p. ex: amitriptilina: Tryptizol®; menys en el cas de tetracíclics, p. ex: Trazodona: Deprax®; en els ISRS e IMAO no s'ha descrit?).
- **NEUROLÈPTICS** (són els tranquil·litzants majors; p. ex: **Risperidona**: Risperdal®; **haloperidol**)
- **HIPNÒTICS** (anticonvulsionants, usats sobretot per a l'epilèpsia p. ex: **Fenobarbital**; possibilitat en sedants tipus benzodiazepines, encara que en l'AEMPS (CIMA) no està descrit com RAM).
- **ALTRES ANTIEPILÈPTICS-ANTIMIGRANYOSOS** (p. ex. **Topiramata**, pot produir glaucoma d'angle tancat).
- **ANTIHIISTAMÍNICS** (sobretot sedants: **doxilamina**: Dormidina®, antial·lèrgics: **clorfenamina**).
- **DROGUES D'ABÚS**: cocaïna, èxtasi.

Alguns d'aquests fàrmacs estan contraindicats en el cas de glaucoma d'angle tancat, com els antiparkinsonians o antiespasmòdics, i en el cas de glaucoma d'angle obert cal fer revisions periòdiques de PIO.

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO)

3.2. FÀRMACS QUE AUGMENTEN LA PIO

CORTICOIDES (corticoesteroides): S'utilitzen per la seua activitat antiinflamatòria i anti-al·lèrgica.

- S'utilitzen a **NIVELL OFTÀLMIC** en patologies inflamatòries del segment anterior de l'ull, com queratitis o uveïtis, o en el postoperatori (cataractes), també en fase aguda de conjuntivitis al·lèrgica greu que no responga a la teràpia estàndard: **DEXAMETASONA**.

És molt freqüent que en dues setmanes produïsquen increment de PIO i en conseqüència glaucoma. **MOLTA ATENCIÓ!** S'han de fer controls de PIO o cotractaments amb antiglaucomatosos. En pacients amb glaucoma utilitzar amb molta precaució.

- També s'utilitzen per **VIA ORAL O PARENTERAL** (im-i.v.): S'indiquen per a inflamacions en malalties inflamatòries, reumàtiques, en malalties al·lèrgiques i neoplàsiques, per tractaments crònics d'asma (també via inhalatòria), per a insuficiència adrenocortical i també en THS: **HIDROCORTISONA** o **PREDNISONA** (potència intermèdia), **DEXAMETASONA** (potència elevada) i altres.

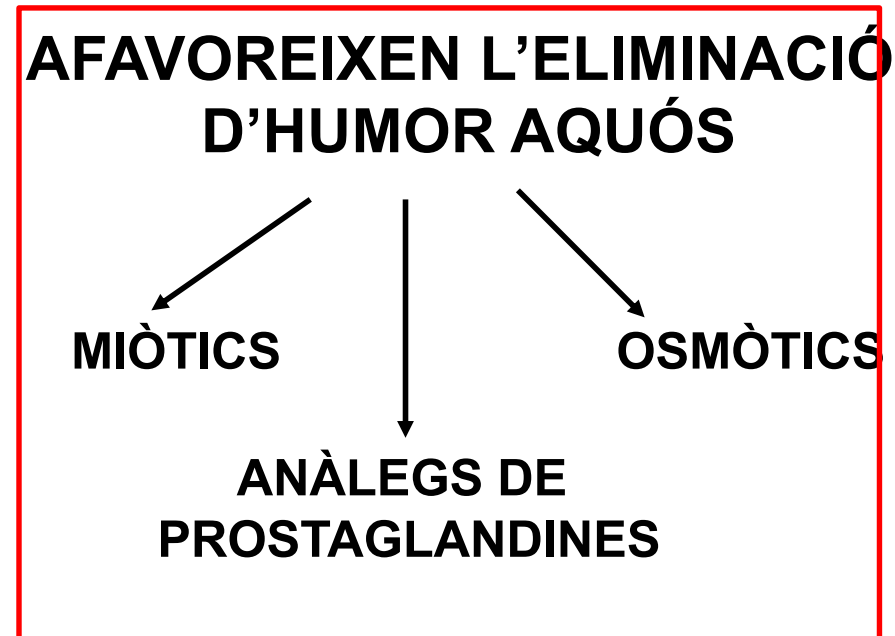
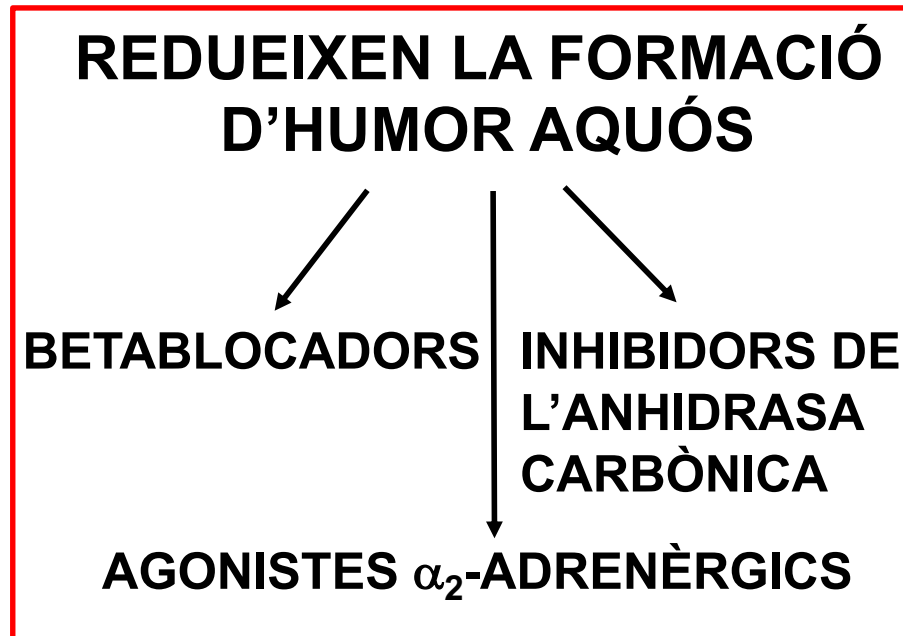
També **anabolitzants**, molta precaució amb el seu ús incontrolat.

El seu ús sistèmic té moltes reaccions adverses (diabetis, immunodepressió...). Entre elles, destaca l'**augment de PIO**, i en conseqüència possibilitat de produir glaucoma.

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO)

3.3. FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN PIO

CLASSIFICACIÓ DELS FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS



TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO)

3.3. FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN PIO

3.3.1. REDUEIXEN LA FORMACIÓ D'HUMOR AQUÓS:

- **BLOCADORS β_2 -ADRENÈRGICS** (betabloCADORS): L'estimulació dels receptors β -adrenèrgics (sobretot β_2) en l'epiteli ciliar provoca la formació d'humor aquós. Si es bloquegen es redueix la formació d'humor aquós. Són:

- **TIMOLOL**

- **CARTEOLOL** (alliberament lent)

- **BETAXOLOL** (actua més sobre R- β_1 , molt abundants en el cor, per això es diu que

betaxolol és cardioselectiu, encara que té efecte ocular)

} no selectius (quant a R- β)

- **INHIBIDORS DE L'ANHIDRASA CARBÒNICA** (IAC: diürètics). L'AC és l'enzim que en l'organisme (cor, ronyons, pulmons, cervell, vasos capil·lars, etc.) manté l'equilibri iònic entre aigua i sals. En inhibir-se es redueix la formació d'humor aquós. Són:

- **ACETAZOLAMIDA** (EDEMox®), **DORZOLAMIDA**, **BRINZOLAMIDA**

- **AGONISTES α_2 -ADRENÈRGICS**: El seu mecanisme d'acció és la disminució de l'humor aquós en activar aquests R- α_2 , ja que aquesta activació disminueix el flux sanguini en l'epiteli ciliar i per tant disminueix la producció d'humor aquós.

- **APRACLONIDINA**

- **BRIMONIDINA**

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO)

3.3. FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN PIO

3.3.2. AUGMENTEN EL FLUX D'EIXIDA D'HUMOR AQUÓS

- **ANÀLEGS DE LES PROSTAGLANDINES:** Agonistes selectius del receptor prostanoide FP, redueix la PIO en augmentar el drenatge de l'humor aquós a través de la **via uveoescleral**.

- **LATANOPROST, TRAVOPROST, TAFLUPROST, BIMATOPROST**

- **PARASIMPATICOMIMÈTICS (MIÒTICS):** Són agonistes colinèrgics (també s'anomenen agonistes muscarínics), estimulen S.N.PS. Produeixen miosi i contracció del múscul ciliar.

- **PILOCARPINA**

- **OSMÒTICS:** Si es prenen per via i.v. o oral provoquen un augment de l'osmolaritat plasmàtica en relació amb la de l'humor aquós. El HA tendeix a compensar aquesta diferència, de tal manera que augmenta la seua, cosa el que provoca l'eixida d'aigua de l'ull i consegüentment una reducció de la PIO: **MANITOL, GLICEROL**. Si s'administren en l'ull, augmenta l'osmolaritat de la pel·lícula lacrimal i l'aigua tendeix a eixir des de la còrnia cap a l'exterior per a disminuir l'osmolaritat de la llàgrima:

solucions de C1Na.

3.3.3. MIXTOS (quant al mecanisme d'acció)

- **SIMPATICOMIMÈTICS** (estimulen receptors adrenèrgics, del S.N.S): Redueixen la formació de HA en estimular R- α_2 en l'epiteli ciliar i/o també en produir l'alliberament de prostaglandines a nivell de la malla trabecular: **Mecanisme molt complex que no es coneix bé. No s'usen a nivell oftàlmic.** **adrenalina** (sinònim: **epinefrina**) ús per via parenteral en xoc anafilàctic o broncoespasme al·lèrgic.

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO)

3.4. USOS TERAPÈUTICS DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PIO

ELS FÀRMACS QUE AUGMENTEN LA PIO

Realment l'augment de PIO no té interès terapèutic, és una reacció adversa d'alguns tractaments.

A nivell ocular, **els fàrmacs midriàtics**, que s'utilitzen per a dur a terme exploracions oculars o com a preoperatori tenen aquest efecte. El seu ús està contraindicat en pacients amb glaucoma d'angle tancat o predisposició anatòmica a aquest tipus de glaucoma.

Els **corticoides i antihistamínics**, usats a nivell ocular i també sistèmic, poden augmentar PIO, i també altres fàrmacs d'ús oral com molts **antidepressius** o **hipnòtics**. S'ha de valorar la relació benefici-risc i fer controls mèdics de PIO i/o cotractament per a disminuir PIO.

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO)

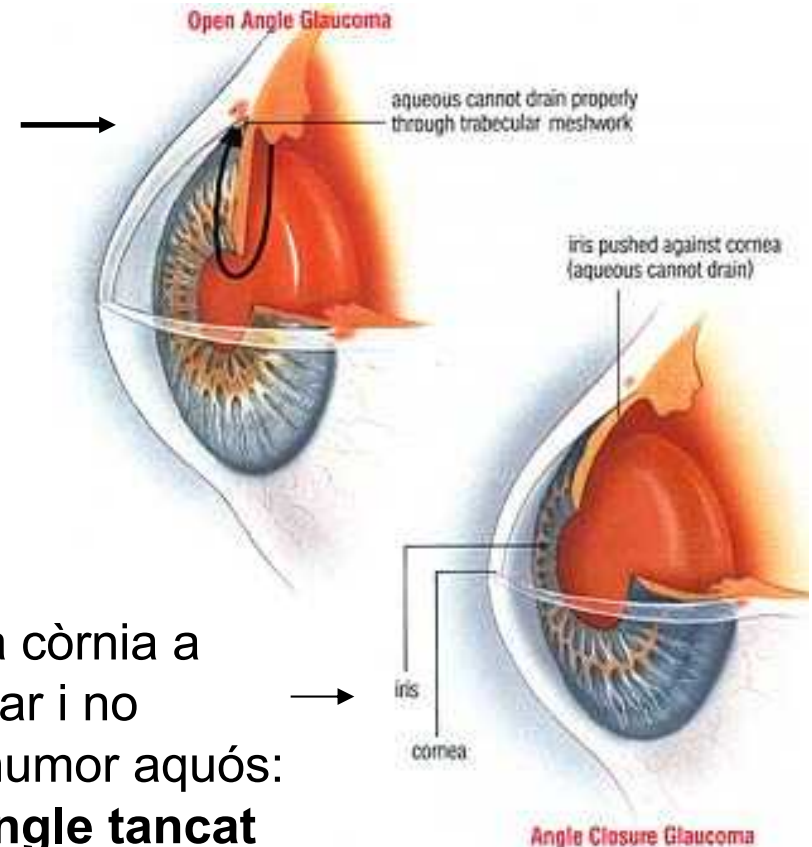
3.4. USOS TERAPÈUTICS DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN PIO

ELS FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN LA PIO: ANTIGLAUCOMATOSOS

Un dels principals factors que poden influir en l'aparició de glaucoma és la PIO alta, encara que no hi ha una correlació exacta entre glaucoma i PIO.

L'humor aquós no pot drenar adequadament a través de la malla trabecular:

Glaucoma d'angle obert
(més habitual)



L'iris espenta la còrnia a l'angle camerular i no deixa drenar l'humor aquós:
Glaucoma d'angle tancat

TEMA 3

3.4. USOS TERAPÈUTICS DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN PIO

ELS FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN PIO: **ANTIGLAUCOMATOSOS**

- **GLAUCOMA D'ANGLE OBERT:**

- **BLOCADORS β -ADRENÈRGICS (betablocadors):** Disminueixen la producció de HA. El seu ús és oftàlmic (tractaments de llarga durada (TLD), és a dir, tractaments crònics):

- **TIMOLOL** (en molts col·liris està en combinació amb altres antiglaucomatosos)
- **CARTEOLOL**
- **BETAXOLOL**

- **INHIBIDORS DE L'ANHIDRASA CARBÒNICA (diürètics).** També s'utilitzen en el postoperatori de cirurgia, per a evitar la pujada de PIO, després de l'administració de midriàtics. Disminueixen la producció de HA. Ús oftàlmic o oral.

- **ACETAZOLAMIDA** És d'ús oral, pocs dies, comprimits (via sistèmica).
- **DORZOLAMIDA** (en col·liri, sols o amb timolol)
- **BRINZOLAMIDA** (en col·liri, sols o amb timolol o brimonidina)

- **AGONISTES α_2 -ADRENÈRGICS:** Disminueixen la producció de HA. Només d'ús oftàlmic:

- **APRACLONIDINA.** S'utilitza per a controlar o prevenir les elevacions postquirúrgiques de PIO que es produeixen en pacients després de la cirurgia amb làser del segment anterior (MAI en tractaments crònics)
- **BRIMONIDINA.** S'usa per a tractaments crònics TLD, associats a vegades a timolol, quan la monoteràpia no funciona.

TEMA 3

3.4. USOS TERAPÈUTICS DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN PIO

ELS FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN PIO: **ANTIGLAUCOMATOSOS**

- **GLAUCOMA D'ANGLE OBERT:**

- **PARASIMPATICOMIMÈTICS (s'anomenen també agonistes muscarínics).**

Augmenten l'eliminació d'humor aquós. El seu ús és oftàlmic:

- **PILOCARPINA** (s'utilitza tant en tractaments curts com TLD)
- **ACETILCOLINA 1%**

- **ANÀLEGS DE LES PROSTAGLANDINES:** Augmenten l'eliminació d'humor aquós.

El seu ús només és oftàlmic (TLD):

- **LATANOPROST**
- **BIMATOPROST**
- **TRAVOPROST**
- **TRAFLUPROST** (sense clorur de benzalconi)

Són els fàrmacs de primera elecció del glaucoma d'angle obert.

Els quatre es comercialitzen tots sols o en combinació amb **timolol**.

3.4. USOS TERAPÈUTICS DELS FÀRMACS QUE MODIFIQUEN PIO

ELS FÀRMACS QUE DISMINUEIXEN PIO: **ANTIGLAUCOMATOSOS**

- **GLAUCOMA D'ANGLE TANCAT:**

- **OSMÒTICS** associats o no a corticoides:

Alguns s'utilitzen per via oral o intravenosa (sobretot en atacs aguts de glaucoma d'angle tancat, **MAI** en TLD):

- **MANITOL, GLICEROL**

Altres per via oftàlmica:

- **SOLUCIONS DE CIna** (antiedema).

- **PARASIMPATICOMIMÈTICS** (miòtics) associats o no a corticoides. S'utilitzen per via oftàlmica en atacs aguts o TLD:

- **PILOCARPINA**

- **ACETILCOLINA 1%** (preparat extemporani)

TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

3.5. REACCIONS ADVERSES

- **BLOCADORS BETA-ADRENÈRGICS**

- Via oftàlmica: **sequedat, queratopatia, blefaroconjuntivitis.**

- Si hi ha absorció sistèmica: **bradicàrdia, hipotensió, broncoespasma**, augment de la secreció d'insulina. Contraindicats en pacients amb IC, bradicàrdia, pacients asmàtics i amb MPOC. Molta atenció en diabètics, perquè aquests F poden augmentar l'alliberament d'insulina. Per a pacients asmàtics, amb MPOC o diabètics, és millor emprar **BETAXOLOL**.

- **INHIBIDORS DE L'ANHIDRASA CARBÒNICA (diürètics): Ús oral**

- **Poliúria. Formigueig en extremitats. Somnolència.** Tractament a llarg termini pot originar quadres d'**acidosi**, per acumulació de CO₂ en sang (Precaució en pacients amb MPOC i també en diabètics no controlats). Com a diürètic, s'ha de vigilar als pacients amb IC i/o IH. Contraindicat en IR. Interacció amb AAS

- **AGONISTES α_2 -ADRENÈRGICS**

- Via oftàlmica: **visió borrosa, hiperèmia, midriasi, coentor, pigmentació de la còrnia, sequedat, blefaroconjuntivitis.**

- Si hi ha absorció sistèmica: somnolència, estrenyiment, fatiga.

- **ANÀLEGS DE LES PROSTAGLANDINES**

- Via oftàlmica: **visió borrosa, hiperèmia, coentor, canvis en les pestanyes (augment de quantitat i dimensió), blefaritis, dolor ocular, pigmentació de l'iris.**

- Si hi ha absorció sistèmica: asma, vertigen, cefalees, dolors musculars, enfosquiment de les parpelles.



TEMA 3: FÀRMACS QUE MODIFIQUEN LA PRESSIÓ INTRAOCULAR (PIO). FÀRMACS ANTIGLAUCOMATOSOS

3.5. REACCIONS ADVERSES

- **PARASIMPATICOMIMÈTICS**

- Via oftàlmica: **augment de llagrimeig, iritis.**
- Si hi ha absorció sistèmica: hipotensió, bradicàrdia, asma.

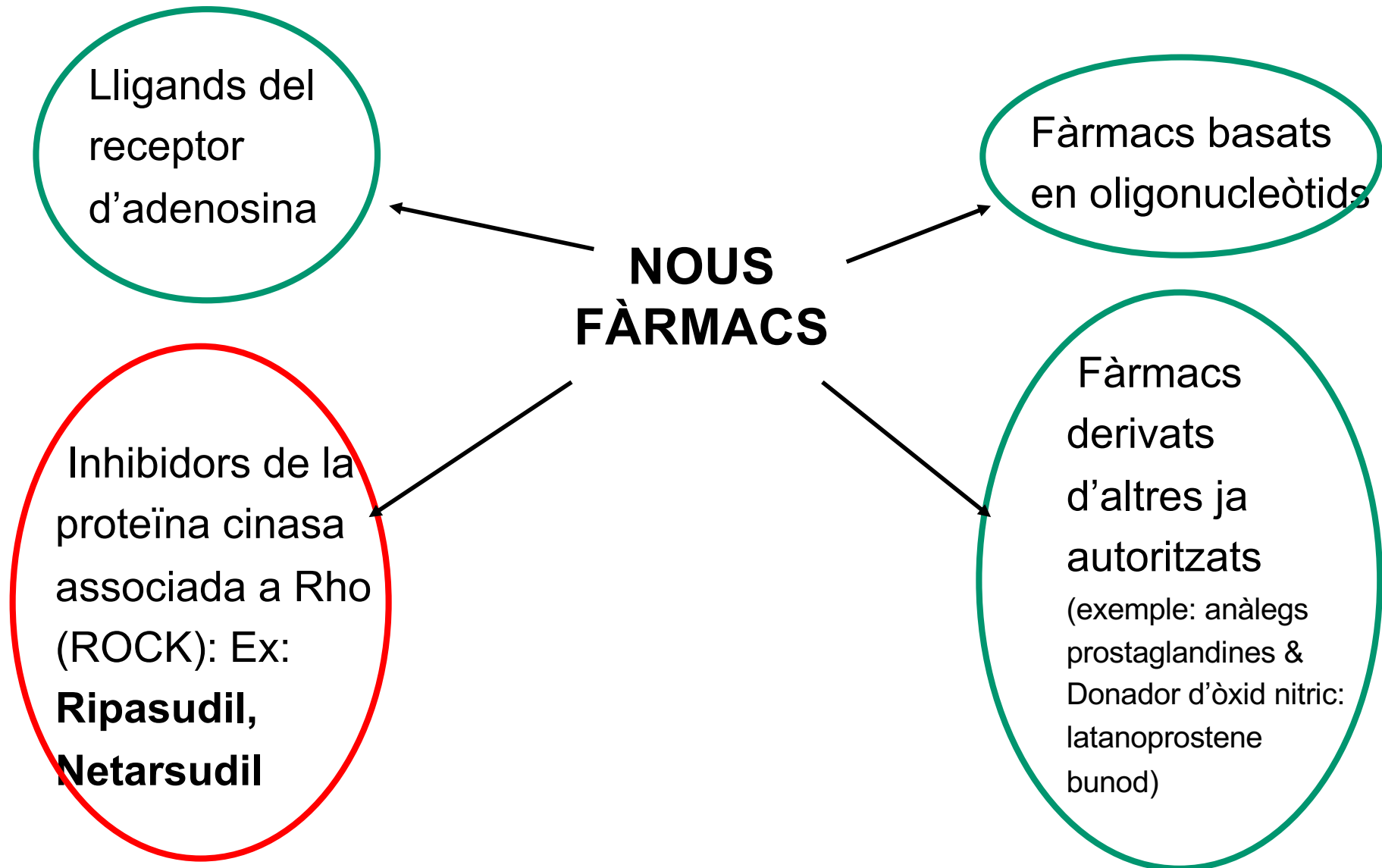
- **OSMÒTICS**

- Via oral-intravenosa: Ben tolerats, **diüresi, alteracions gastrointestinals**, nàusees, vòmits. Els diabètics no poden usar glicerol.

- **MIXTOS** (adrenalina, no s'utilitza quasi a nivell oftàlmic)

- Via oftàlmica: **hiperèmia, midriasi, coentor.**
- Si hi ha absorció sistèmica: arrítmies, hipertensió, risc d'infart.

TRACTAMENTS EN DESENVOLUPAMENT PER A GPAA, HTO



TEMA 4. FÀRMACS UTILITZATS EN PATOLOGIA INFECCIOSA OCULAR. ANTIBIÒTICS, ANTIVIRALS, ANTIFÚNGICS I ALTRES

**4.1. INTRODUCCIÓ SOBRE ANTIMICROBIANS
(o antiinfecciosos)**

4.2. TIPUS D'ACTIVITAT ANTIMICROBIANA

**4.3. CLASSIFICACIÓ DELS ANTIMICROBIANS.
MECANISME D'ACCIÓ**

4.4. SELECCIÓ DE L'ANTIMICROBIÀ

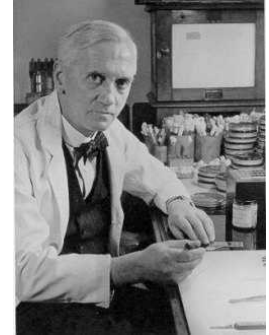
4.5. RESISTÈNCIES BACTERIANES ALS ANTIBIÒTICS

**4.6 PRINCIPALS GRUPS DE FÀRMACS ANTIINFECCIOSOS:
1. ANTIBIÒTICS. 2. ANTIVIRALS. 3. ANTIFÚNGICS**

M^a Carmen González Mas
Grau d'Òptica i Optometria

4.1. INTRODUCCIÓ

- Antigues civilitzacions (Xina, Egipte,...)
- 1875 → Pasteur (bases de la quimioteràpia)
- 1929 → Fleming (descobreix la penicil·lina)
 - 1939-40 (cristal·litzen la penicil·lina)
 - 1941 (primer pacient tractat amb penicil·lina)
 - 1950 (ús generalitzat)
- 1936 → Domagk (síntesi de sulfamides)
- 1944 → Waksman (descobreix l'estreptomicina)



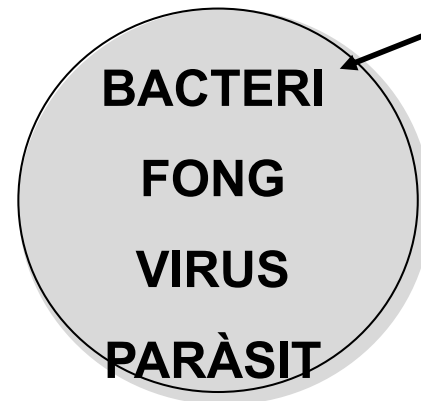
4.1. INTRODUCCIÓ

QUIMIOTERÀPIA

“Utilització de substàncies químiques per a destruir o inhibir el creixement de microorganismes”

Avui dia la quimioteràpia inclou:

Substància química que posseeix la propietat d'inhibir el creixement o destruir cèl·lules tumorals.



Antimicrobians
“Substància generalment produïda pel metabolisme d'organismes vius, principalment fongs microscòpics i bacteris, que posseeix la propietat d'inhibir el creixement o destruir microorganismes”.
Actualment la majoria dels antimicrobians comercials s'obtenen de síntesi química, encara que en origen s'aïllaren d'organismes vius.

4.1. INTRODUCCIÓ

AGENTS INFECCIOSOS	FÀRMACS	CÈL·LULA
BACTERIS Cocs gram +/- , bacils gram+/-, clamídia, rickètsia	ANTIBIÒTICS	PROCARIOTA
VIRUS Adenovirus, herpes simple, herpes Zòster	ANTIVÍRICS	ADN o ARN + CÀPSIDA
FONGS <i>Candida albicans</i> (candidiasi)	ANTIFÚNGICS o ANTIMICÒTICS	EUCARIOTA
PROTOZOUS <i>Plasmodium</i> (malària), <i>Toxoplasma</i> (toxoplasmosi)	ANTIPARASITARIS	EUCARIOTA

4.1. INTRODUCCIÓ

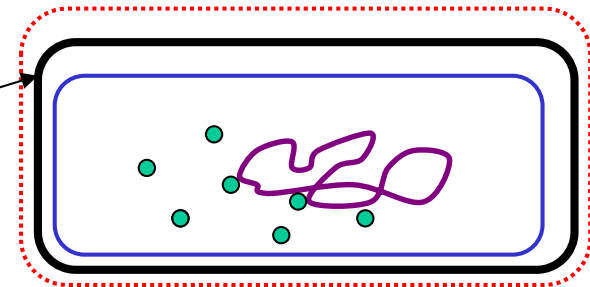
DIFERÈNCIES ENTRE CÈL·LULA EUCARIOTA I CÈL·LULA PROCARIOTA

ESTRUCTURALS (procariota):

- **Membrana exterior** (només bacteris gram -).
- **Paret cel·lular** (peptidoglican).
- **Membrana plasmàtica** sense esterols, més permeable.
- **No té nucli**, té nucleoide on hi ha un cromosoma únic circular.
- **Ribosomes**, les dues subunitats són de **50 i 30 S**.

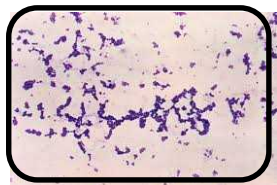
PARET BACTERIANA

Situada per fora de la membrana citoplasmàtica. Dona als bacteris la resistència necessària per a suportar, sense trencar-se, l'elevada pressió osmòtica que hi ha en el seu interior.



4.1. INTRODUCCIÓ

DIFERÈNCIES ENTRE EMBOLCALLS



Positiu



Negatiu

L'embolcall cel·lular bacterià participa en:

- processos de divisió cel·lular bacteriana
- processos de transport de substàncies
- la capacitat patògena i antigènica

**PARET:
NOMÉS EN
CÈL·LULES
PROCARIOTES**

GRAM POSITIU

Antibiòtic

Llocs de
fixació
d'antibiòtic

Superfície
macromolecular

Paret:
Peptidoglican

Membrana
citoplàsmica
(equivalent a la
membrana interna del
Gram -)

Citoplasma

GRAM NEGATIU

Antibiòtic

Superfície
macromolecular

Lipopolisacàrid

Membrana
externa

Paret:
Peptidoglican

Espai periplàsmic

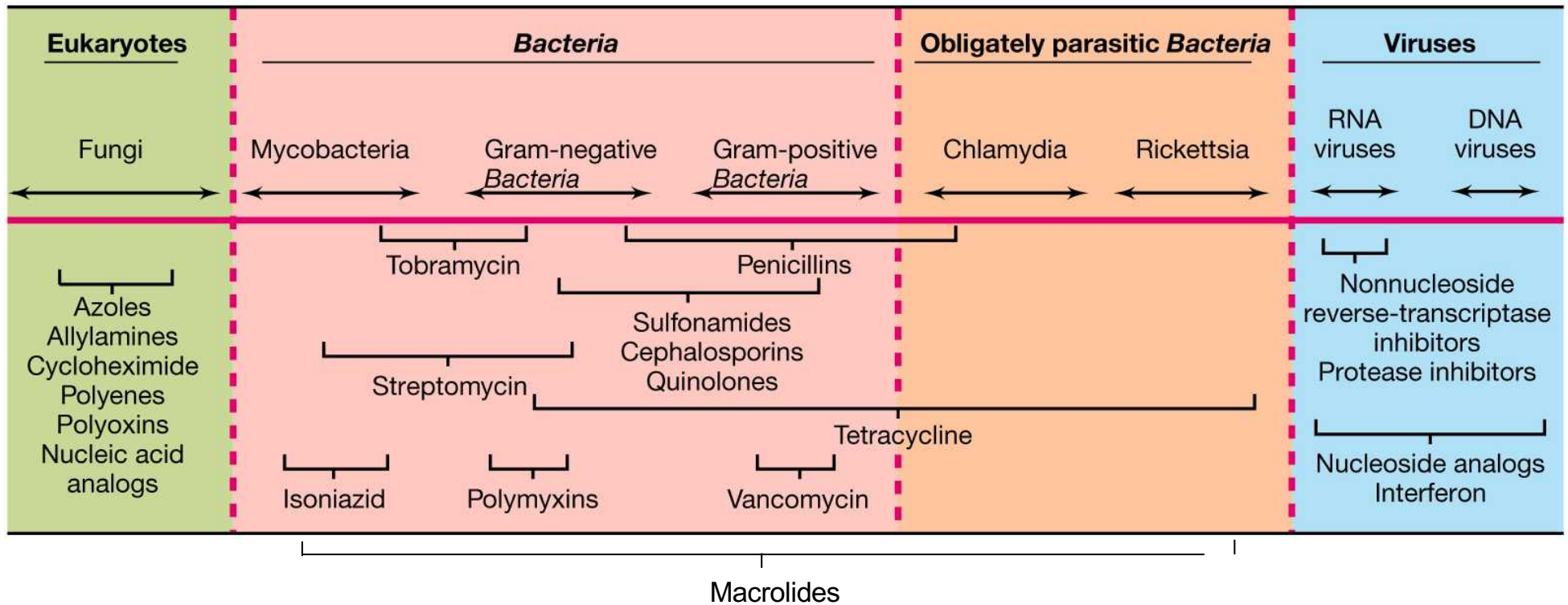
Membrana
interna

Citoplasma

4.1. INTRODUCCIÓ

ESPECTRE D'ACCIÓ DELS ANTIMICROBIANS

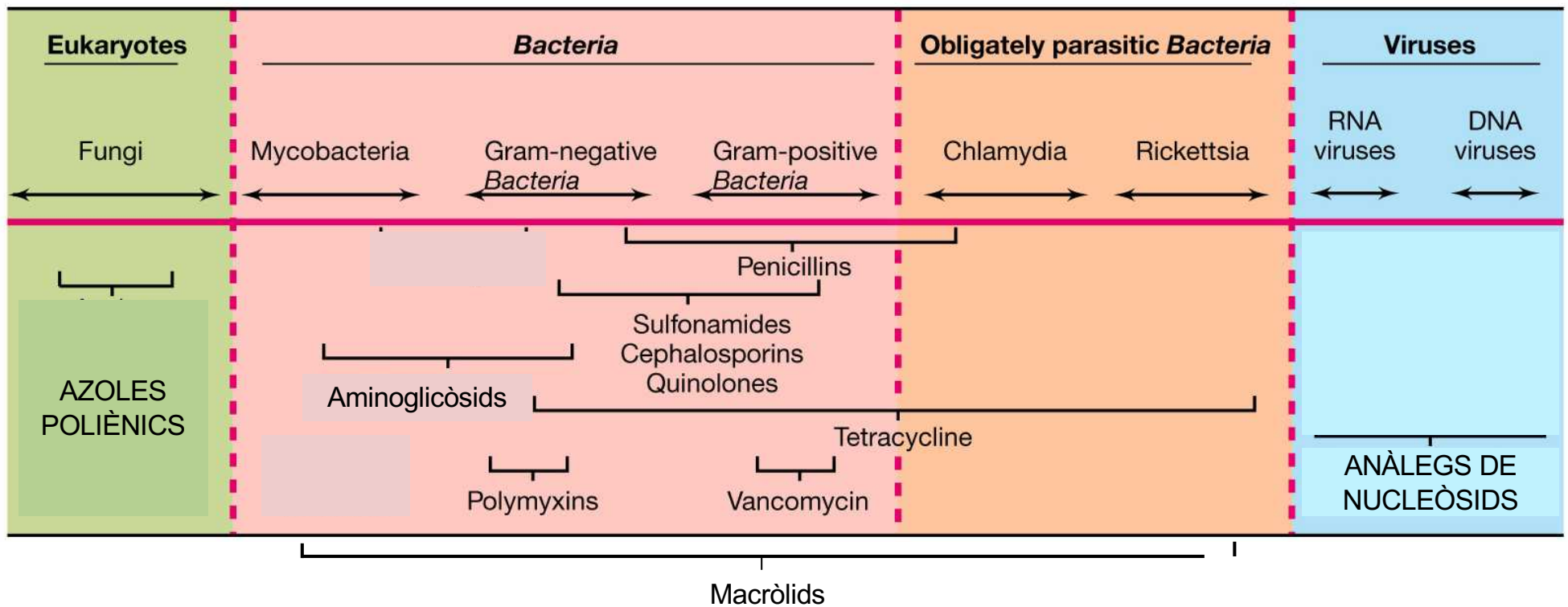
- ANTIBACTERIANS
- ANTIFÚNGICS
- ANTIVÍRICS



4.1. INTRODUCCIÓ

ESPECTRE D'ACCIÓ DELS ANTIMICROBIANS

- ENFOCAT A FARMACOLOGIA OCULAR



4.2. TIPUS D'ACTIVITAT ANTIMICROBIANA

GENERALITZAT A ACTIVITAT CONTRA ELS BACTERIS

- **BACTERIOSTÀTICA**

(inhibeix el creixement del microorganisme)

- **BACTERICIDA**

(produeix la mort del microorganisme)

Bacteriostàtics: tetraciclines, cloramfenicol, macròlids, sulfonamides, trimetoprim

Bactericides: β -lactàmics, aminoglicòsids

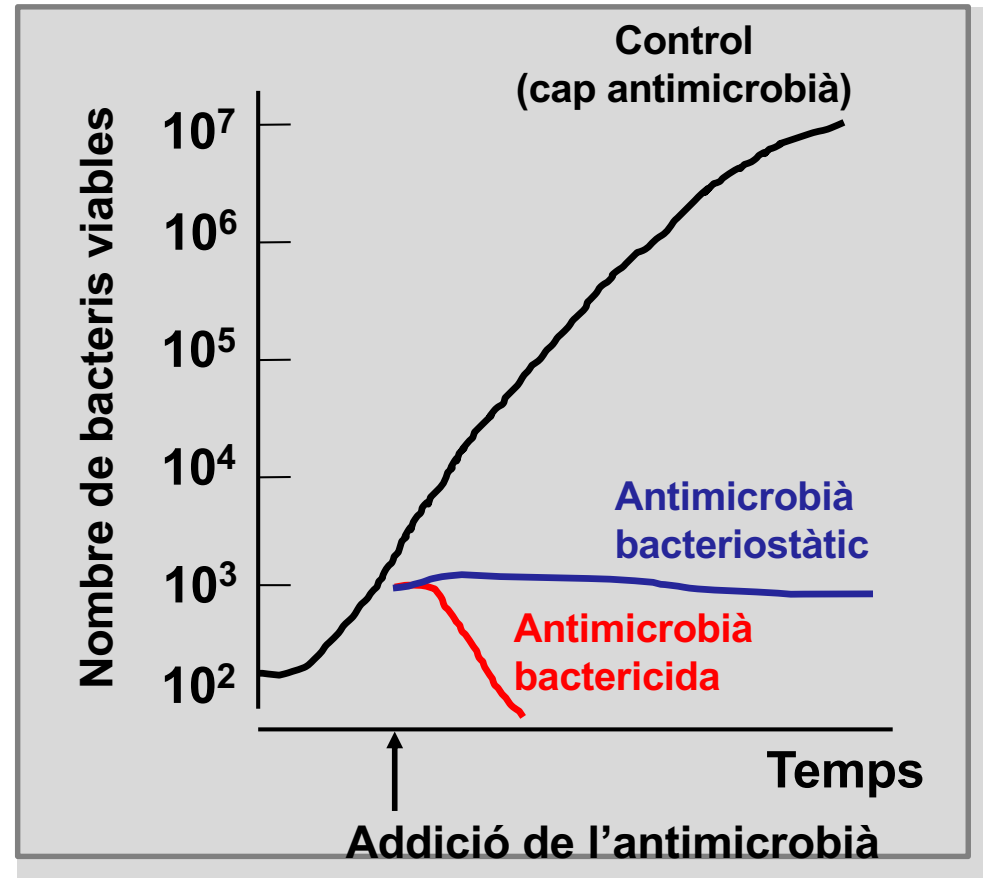


Figura: Efectes bactericides i bacteriostàtics d'antimicrobians en el creixement de bacteris *in vitro*.

4.2. TIPUS D'ACTIVITAT ANTIMICROBIANA

- **BACTERIOSTÀTICA**

(inhibeix el creixement del microorganisme)

- **BACTERICIDA**

(produeix la mort del microorganisme).

DEPÈN del:

- Mecanisme d'acció de l'antibiòtic
- Concentració de l'antibiòtic en el lloc d'acció
- Temps d'acció
- Tipus de patogen
- Fase de creixement del patogen
- Dimensió del focus infecció

EFFECTE POSTANTIBIÒTIC:

Alguns antibiòtics, tot i que s'ha acabat la pauta, continuen impedit el creixement bacterià per un temps, que és major com més alta és la concentració administrada de l'antibiòtic.

4.3. CLASSIFICACIÓ DELS ANTIMICROBIANS

- Segons la seua estructura química
- Segons el seu espectre d'acció
 - estès (ampli)
 - intermedi
 - reduït
- Segons el seu efecte antibiòtic (bacteriostàtic, bactericida)
- **Segons el seu mecanisme d'acció**

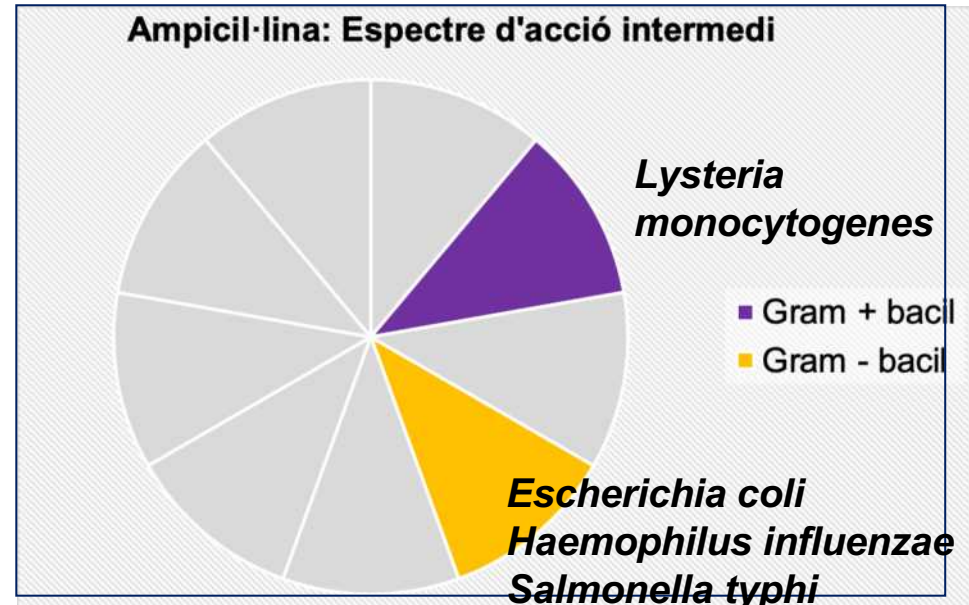
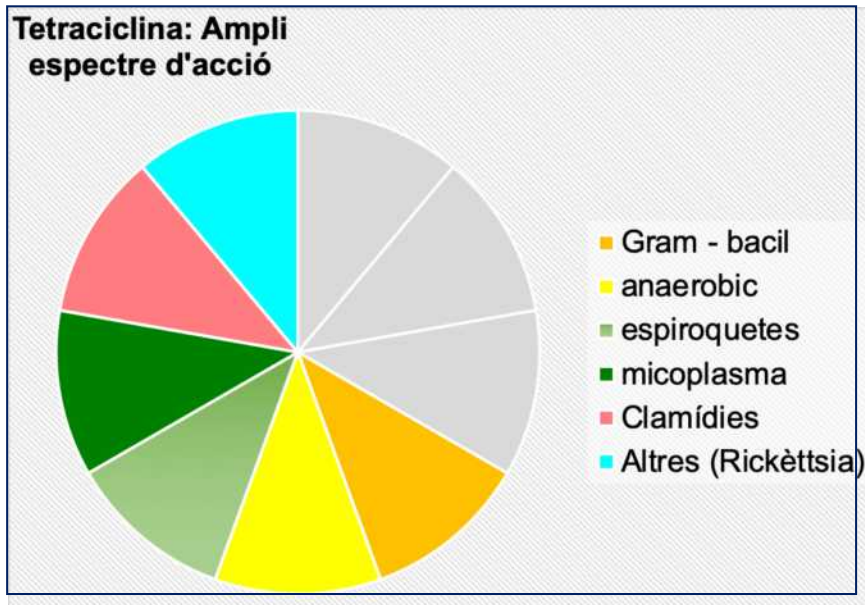
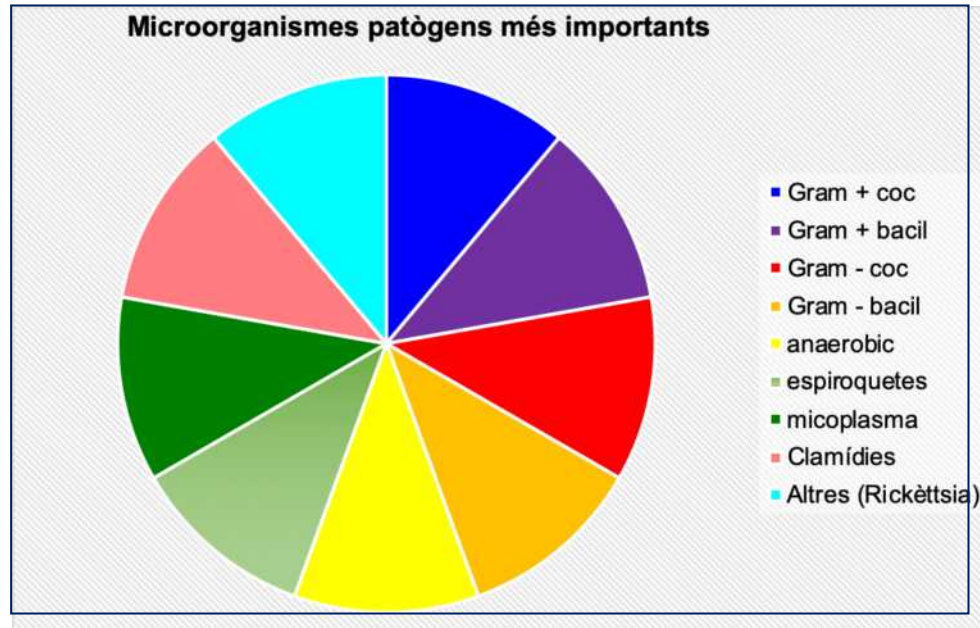


- Inhibició de la síntesi de la paret cel·lular
- Desorganització de la membrana citoplasmàtica
- Inhibició de la síntesi proteica
- Interferència amb els àcids nucleics
- Interferència en la via de l'àcid fòlic

4.3. CLASSIFICACIÓ DELS ANTIMICROBIANS

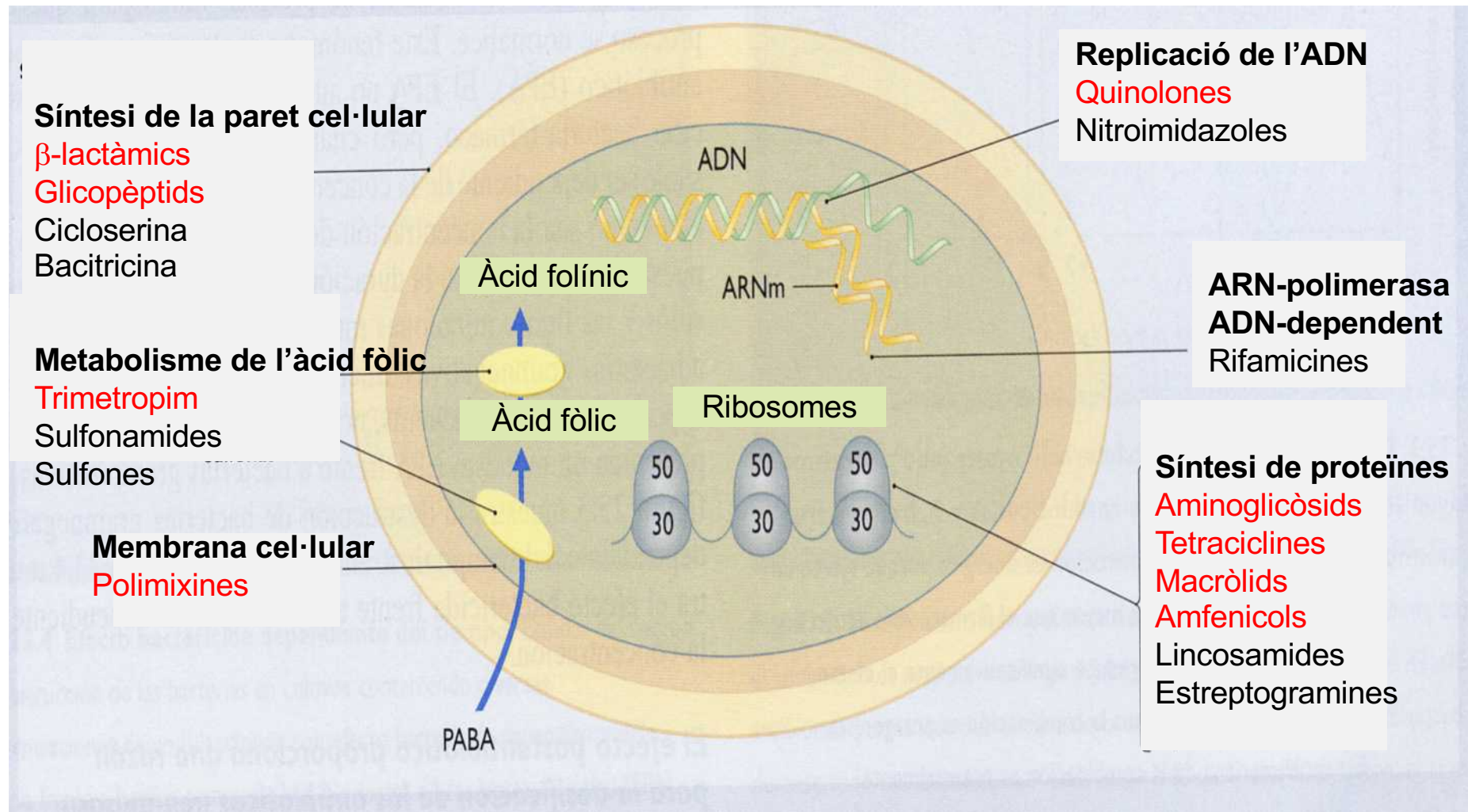
- SEGONS L'ESPECTRE D'ACCIÓ

Ampli
Intermedi
Reduït



4.3. CLASSIFICACIÓ DELS ANTIMICROBIANS

SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ



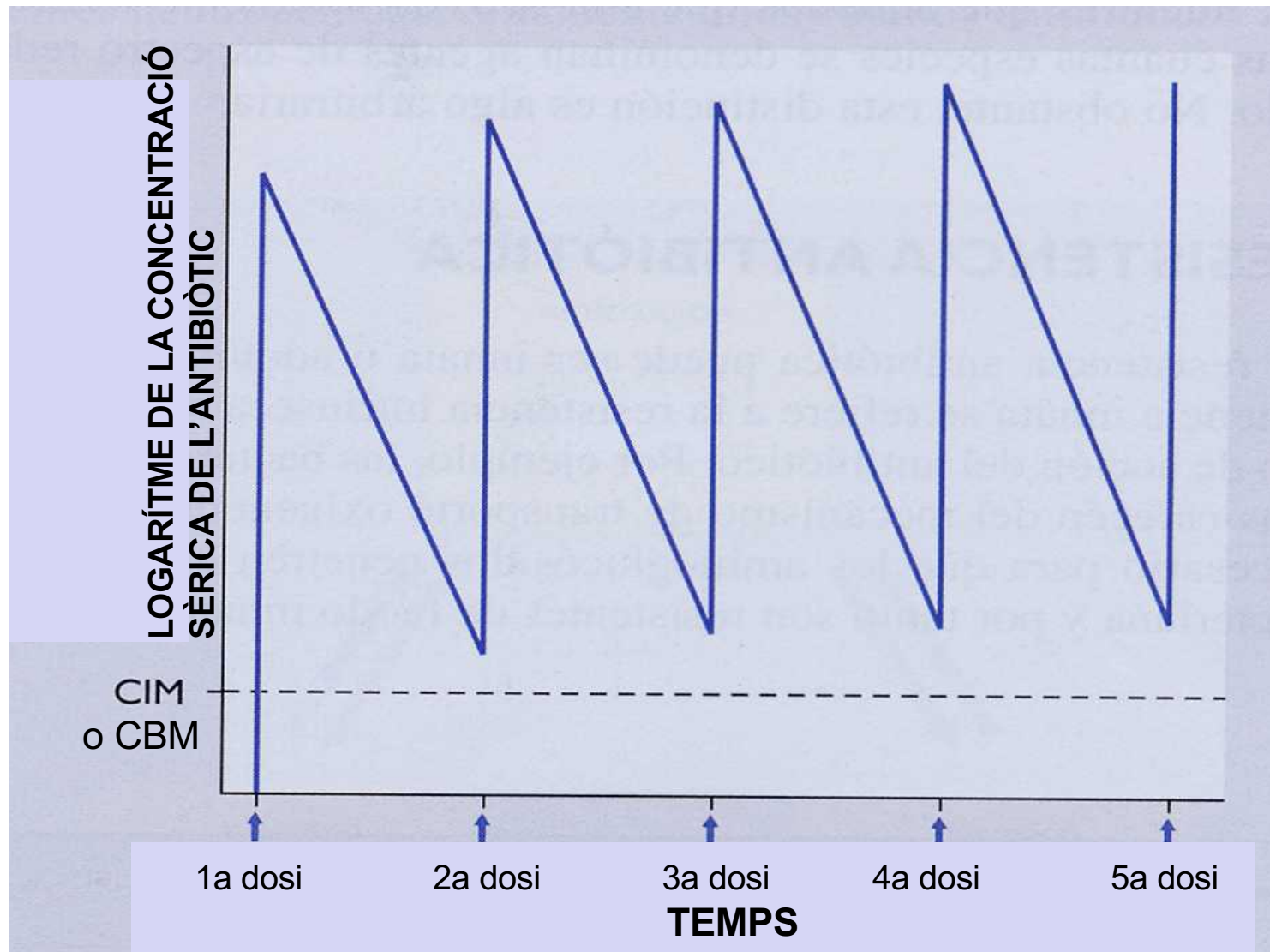
Imatge adaptada de Madigan, M.T. et al. Brock: Biología de los Microorganismos (12a ed.). Prentice Hall. (2009).

4.4. SELECCIÓ DE L'ANTIMICROBIÀ I CORRECTA UTILITZACIÓ

- DIAGNOSI DE LA MALALTIA
- IDENTIFICACIÓ DEL MICROORGANISME RESPONSABLE DE LA INFECCIÓ
- LLOC DE LA INFECCIÓ (a nivell ocular, solen ser teixits accessibles)
- DURACIÓ DEL TRACTAMENT I DOSIFICACIÓ
- CARACTERÍSTIQUES DE PACIENT: Edat, embaràs, al·lèrgies
- ASSOCIACIONS D'ANTIMICROBIANS: Avantatges
(ampliar espectre, augmentar l'activitat, disminuir resistència):
 - 2 bactericides: potencien el seu efecte
 - 2 bacteriostàtics: sumen els seus efectes i poden donar efecte bactericida
 - Bactericida+bacteriostàtic → poden donar antagonisme**

4.4. SELECCIÓ DE L'ANTIMICROBIÀ I CORRECTA UTILITZACIÓ

DOSIFICACIÓ



4.5. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

DEFINICIÓ: Un germen és resistent a un ANTIBIÒTIC quan la concentració d'antibiòtic necessària per a destruir o inhibir el creixement del germen ja NO és innòcua per a l'hoste.

TIPUS:

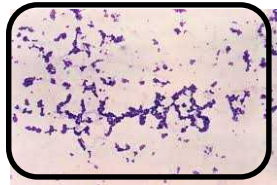
- **Natural:** *per se* abans de l'ús de l'ANTIBIÒTIC.
- **Adquirida:** desenvolupada després de l'ús de l'ANTIBIÒTIC.

MECANISMES BIOQUÍMICS DE RESISTÈNCIES:

1. Reducció de la permeabilitat del bacteri (no deixa entrar l'antibiòtic en el bacteri i, per tant, bloqueja el seu transport).
2. Producció d'enzims per part del microorganisme que degradaran l'antibiòtic (per exemple beta-lactamases).
3. Modificació de la diana en el bacteri (modificació de la molècula o proteïna bacteriana a la qual s'uneix l'antibiòtic, el qual ja no podrà unir-se al bacteri i no podrà exercir la seua acció).
4. Expulsió de l'antibiòtic des de l'interior del bacteri.

4.1. INTRODUCCIÓ

DIFERÈNCIES ENTRE EMBOLCALLS



Positiu



Negatiu

L'embolcall cel·lular bacterià participa en:

- processos de divisió cel·lular bacteriana
- processos de transport de substàncies
- la capacitat patògena i antigènica

**PARET:
NOMÉS EN
CÈL·LULES
PROCARIOTES**

GRAM POSITIU

Antibiòtic

Llocs de
fixació
d'antibiòtic

Superfície
macromolecular

Paret:
Peptidoglican

Membrana
citoplàsmica
(equivalent a la
membrana interna del
Gram -)

Citoplasma

GRAM NEGATIU (més lípids)

Antibiòtic

Superfície
macromolecular

Lipopolisacàrid

Membrana
externa

Paret:
Peptidoglican

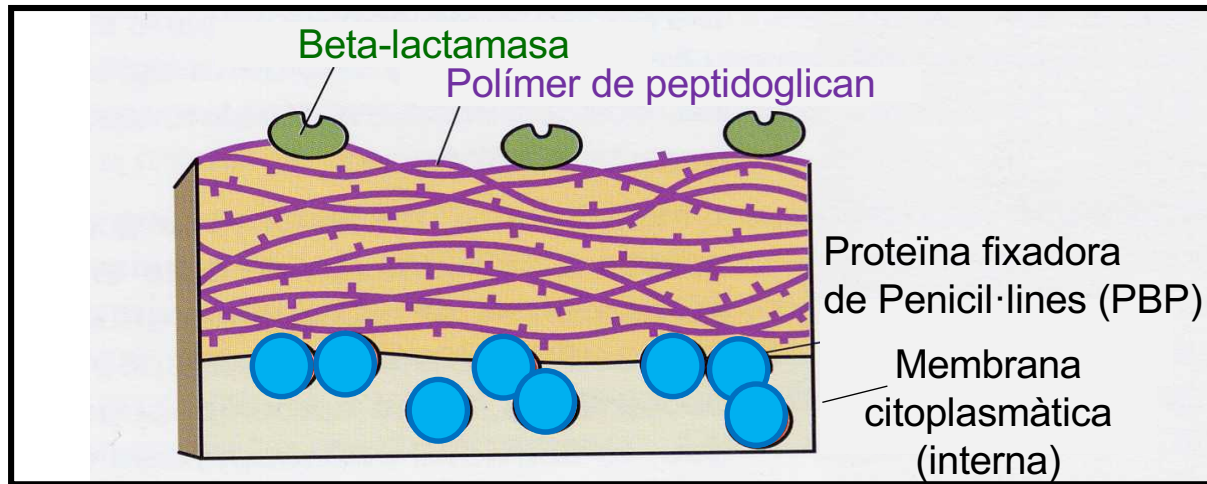
Espai periplàsmic

Membrana
interna

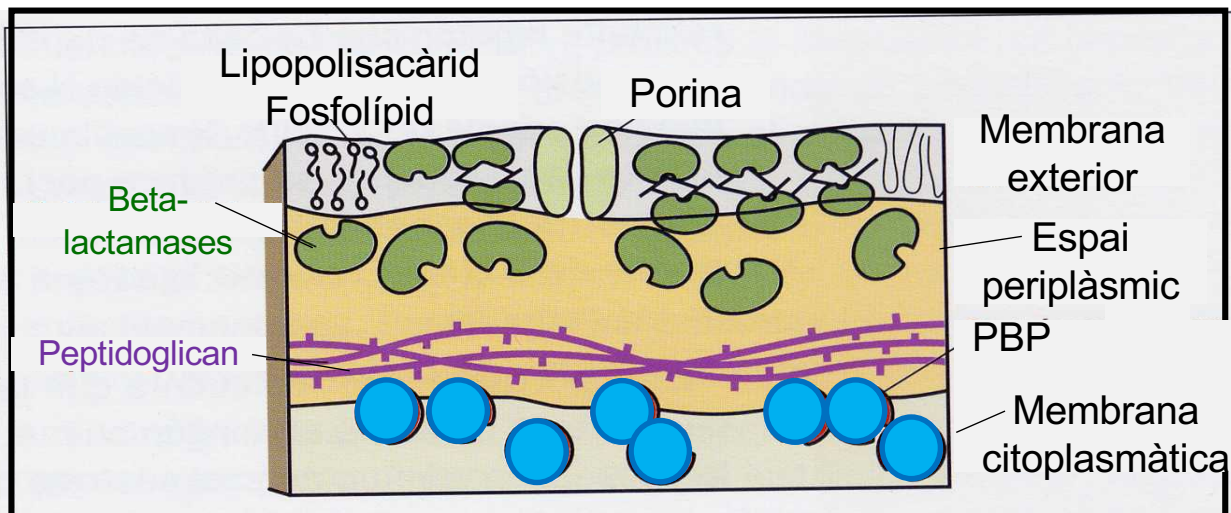
Citoplasma

4.5. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

1. REDUCCIÓ DE LA PERMEABILITAT (DE LA MEMBRANA EXTERNA)



Gram +

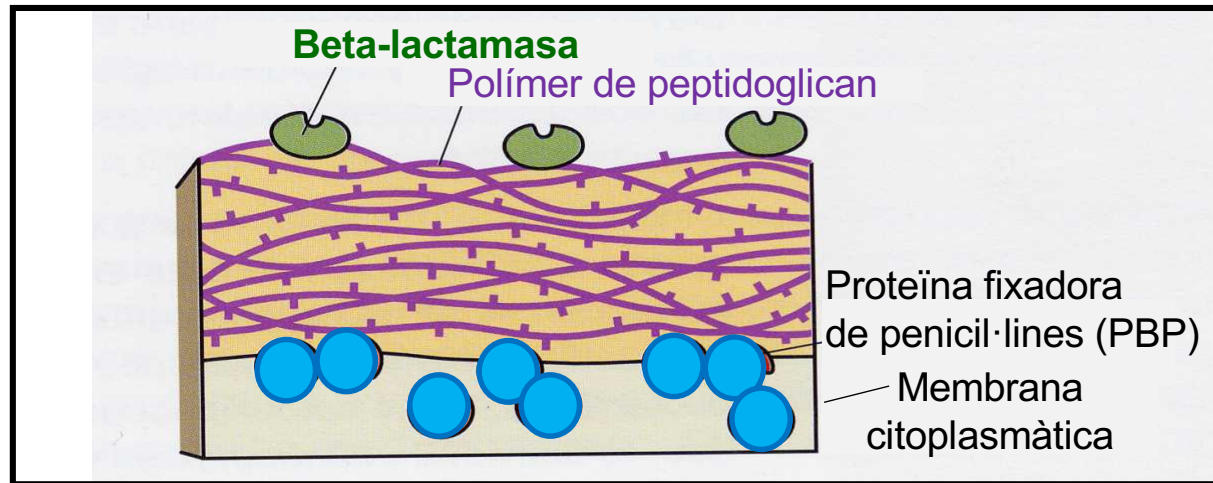


Gram -

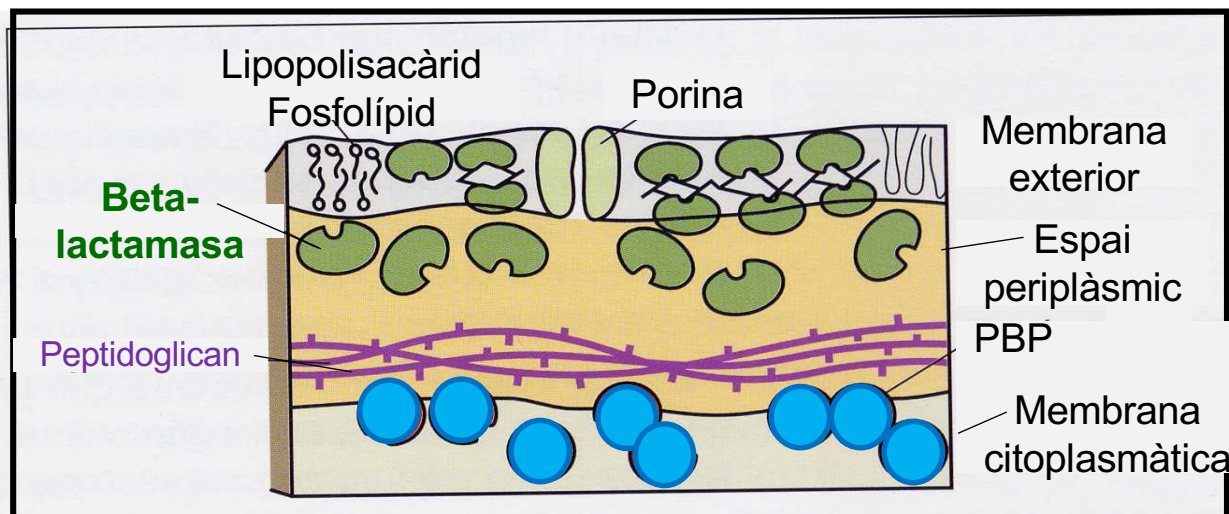
Ocorre només en el gram -, perquè aquesta reducció de permeabilitat sol ser deguda a l'alteració o absència de conductes proteics de la membrana externa, les porines.

4.5. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

2. PRODUCCIÓ D'ENZIMS BACTERIANS INACTIVADORS DE L'ANTIBIÒTIC. La producció de **beta-lactamasa** és el mecanisme més freqüent de resistència, especialment en els bacteris gram -



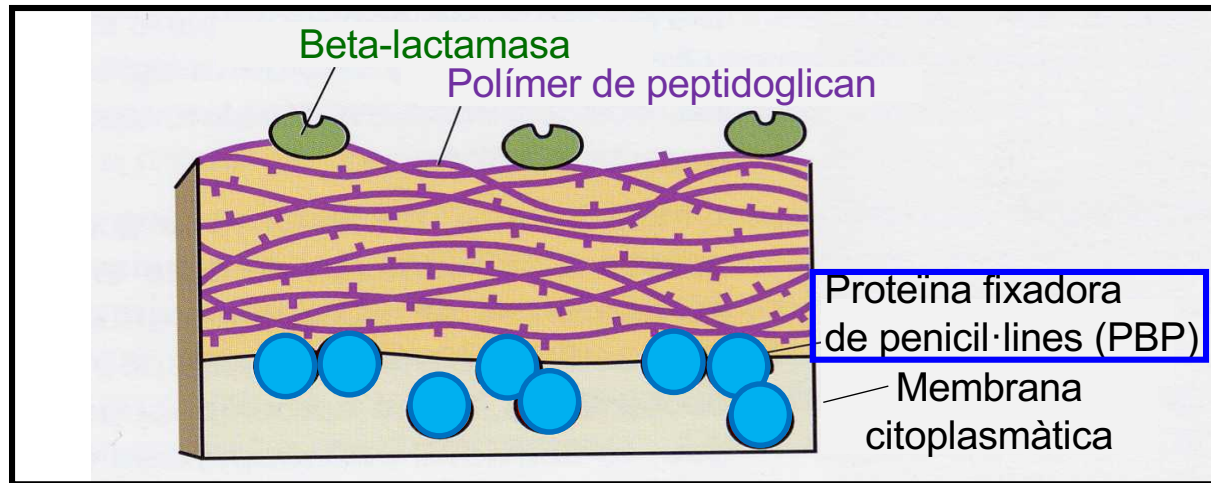
Gram +



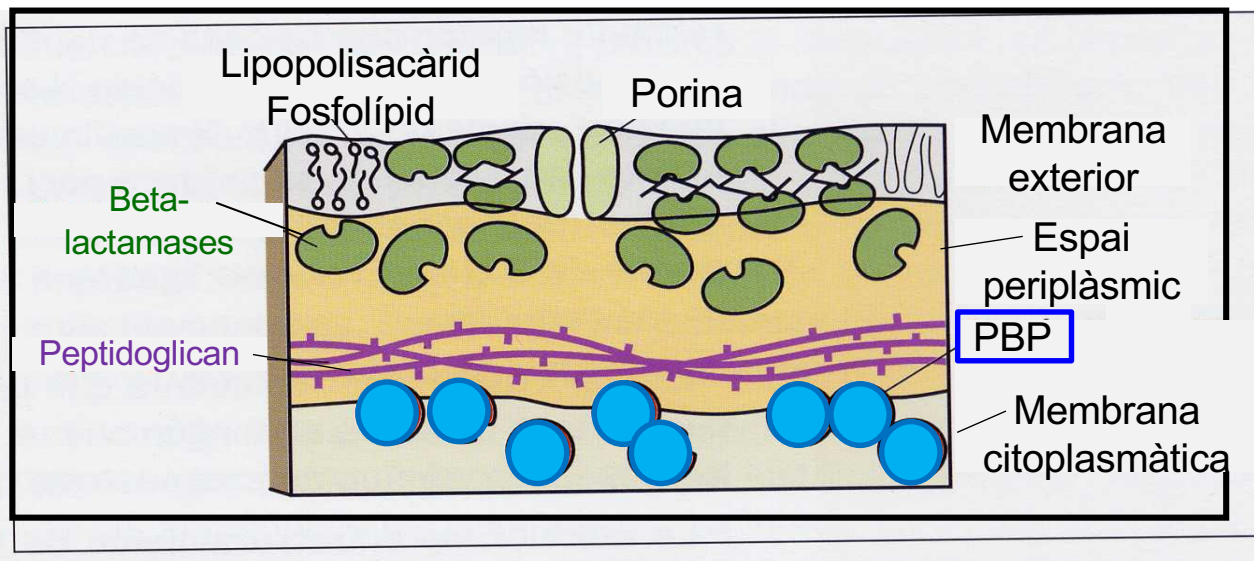
Gram -

4.5. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

3. ALTERACIÓ EN LA DIANA (EN LES PBP) O INCREMENT DE LA QUANTITAT DE PBP



Gram +

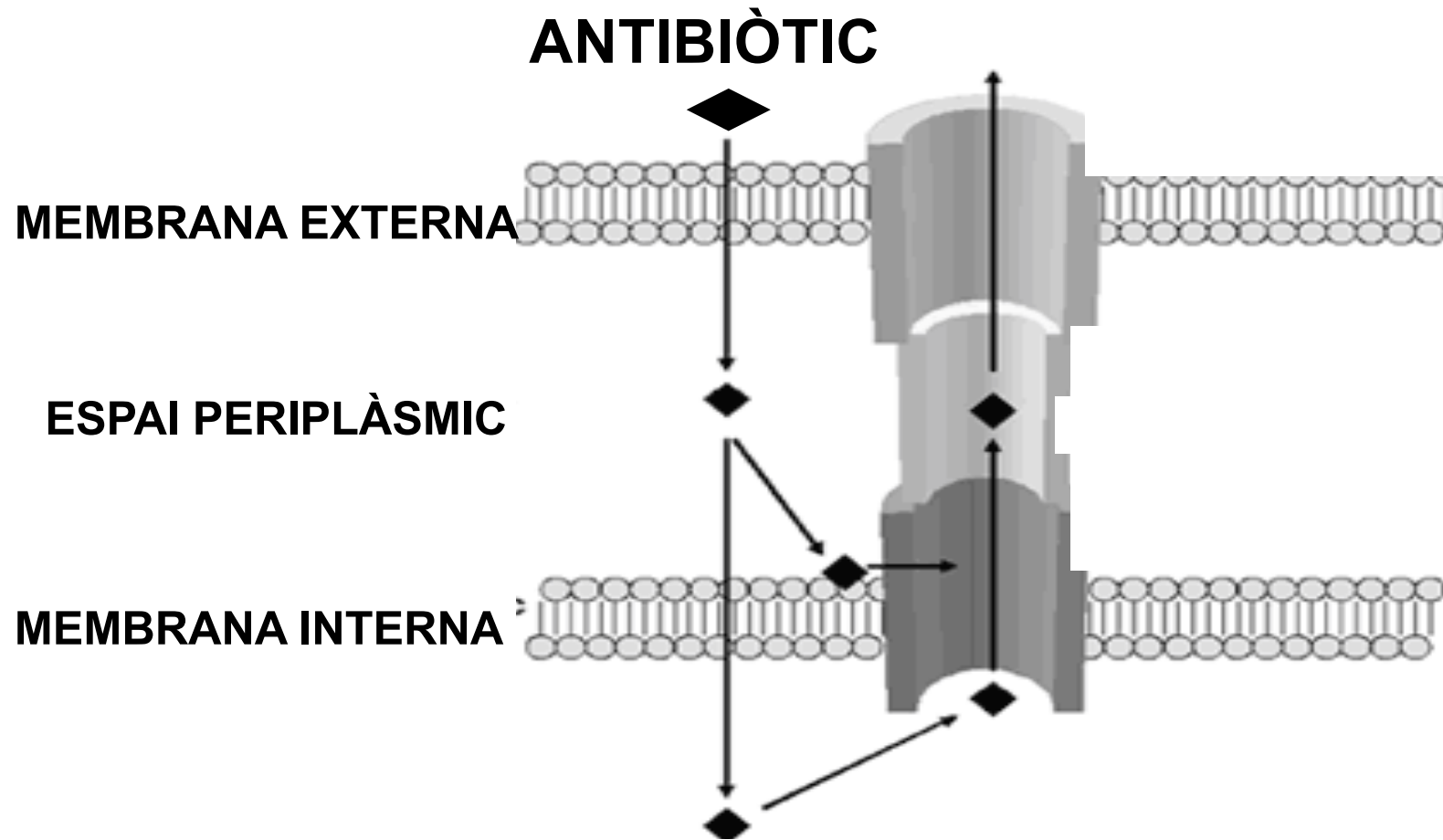


Gram -

4.5. RESISTÈNCIA BACTERIANA ALS ANTIBIÒTICS

4. EXPULSIÓ DE L'ANTIBIÒTIC (BOMBES DE FLUX)

Gram -



TEMA 4. FÀRMACS UTILITZATS EN PATOLOGIA INFECCIOSA OCULAR. ANTIBIÒTICS, ANTIVIRALS, ANTIFÚNGICS I ALTRES

4.1. INTRODUCCIÓ SOBRE ANTIMICROBIANS
(o antiinfecciosos)

4.2. TIPUS D'ACTIVITAT ANTIMICROBIANA

4.3. CLASSIFICACIÓ DELS ANTIMICROBIANS.
MECANISME D'ACCIÓ

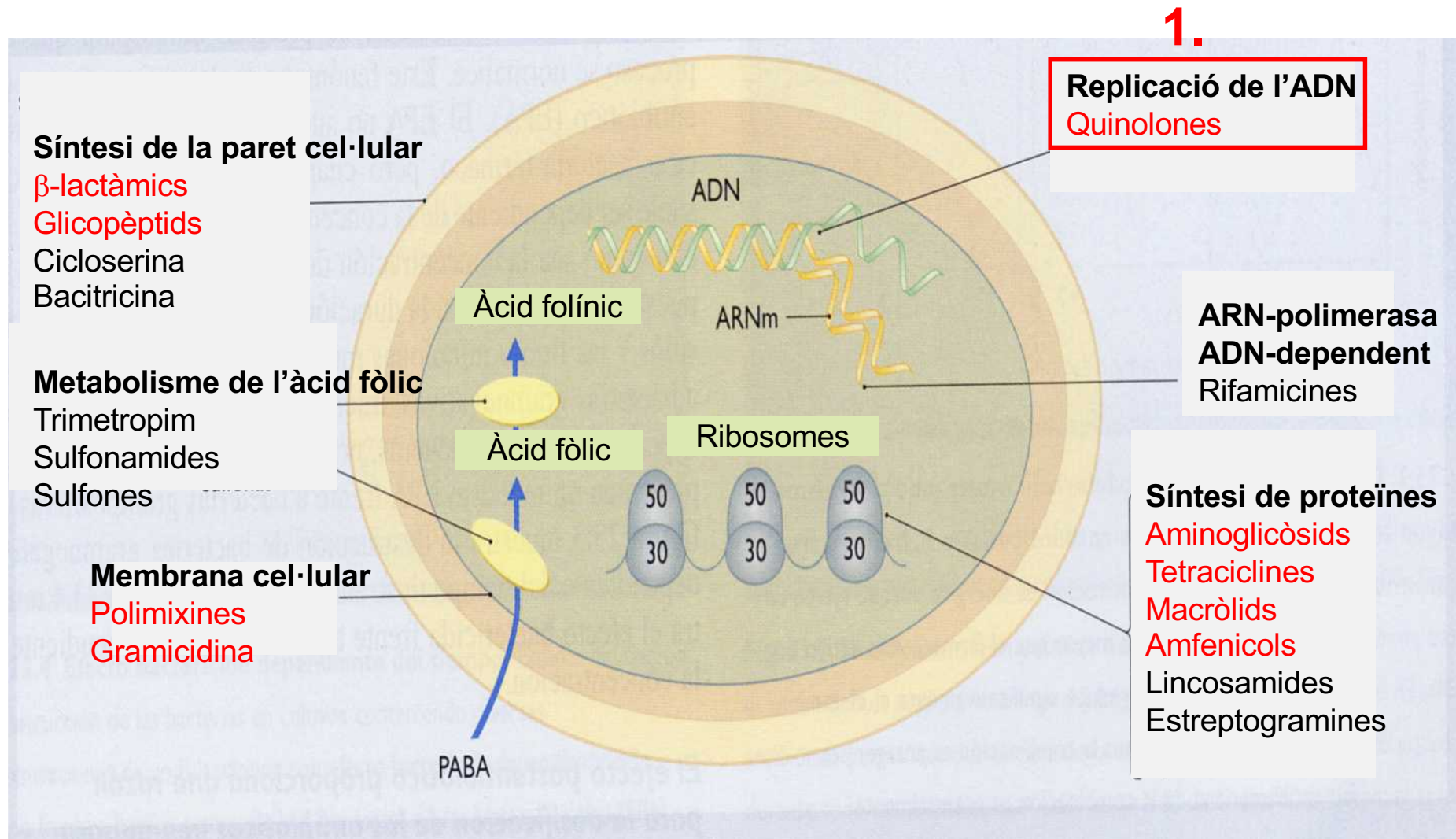
4.4. SELECCIÓ DE L'ANTIMICROBIÀ

4.5. RESISTÈNCIES BACTERIANES ALS ANTIBIÒTICS

**4.6. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIINFECCIOSOS:
1. ANTIBIÒTICS. 2. ANTIVIRALS. 3. ANTIFÚNGICS**

4.6.1. ANTIBIÒTICS

4.6.1. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ

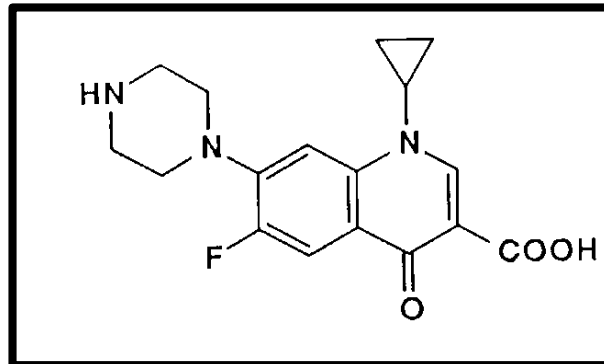


4.6.1. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ

4.6.1.1. Antibiótics que impedeixen la replicació de l'ADN bacterià (material genètic bacterià):

QUINOLONES (la majoria fluoroquinolones, sintètiques):
CIPROFLOXACINA, NORFLOXACINA, OFLOXACINA, MOXIFLOXACINA

BACTERICIDES



Mecanisme d'acció: Inhibeixen la topoisomerasa II (un ADN girasa bacterià) que és un enzim que permet a l'ADN bacterià girar formant una espiral, la qual cosa és imprescindible per a la replicació de l'ADN bacterià.

QUINOLONES:

CIPROFLOXACINA, NORFLOXACINA, OFLOXACINA, MOXIFLOXACINA

Espectre antibacterià ampli: Són eficaços contra **gram –**, també contra **gram + aerobis/anaerobis**, encara que hi ha una alta incidència de resistència per part d'estafilococs (gram +).

Usos terapèutics oculars: Conjuntivitis bacteriana, queratitis bacteriana, úlceres i abscessos corneals, profilaxi intervencions quirúrgiques (cataractes).



No han d'usar-se lents de contacte durant el tractament amb antibiòtics.

QUINOLONES:

CIPROFLOXACINA, NORFLOXACINA, OFLOXACINA, MOXIFLOXACINA

Forma de administració: Col·liri, pomada.

Farmacocinètica: Si hi ha absorció sistèmica, part pateix metabolisme hepàtic/ part excreció renal sense metabolitzar.

Interaccions: Poden inhibir enzims P450. Poden augmentar la toxicitat de teofil·lina (molta cura en els asmàtics) i cafeïna.

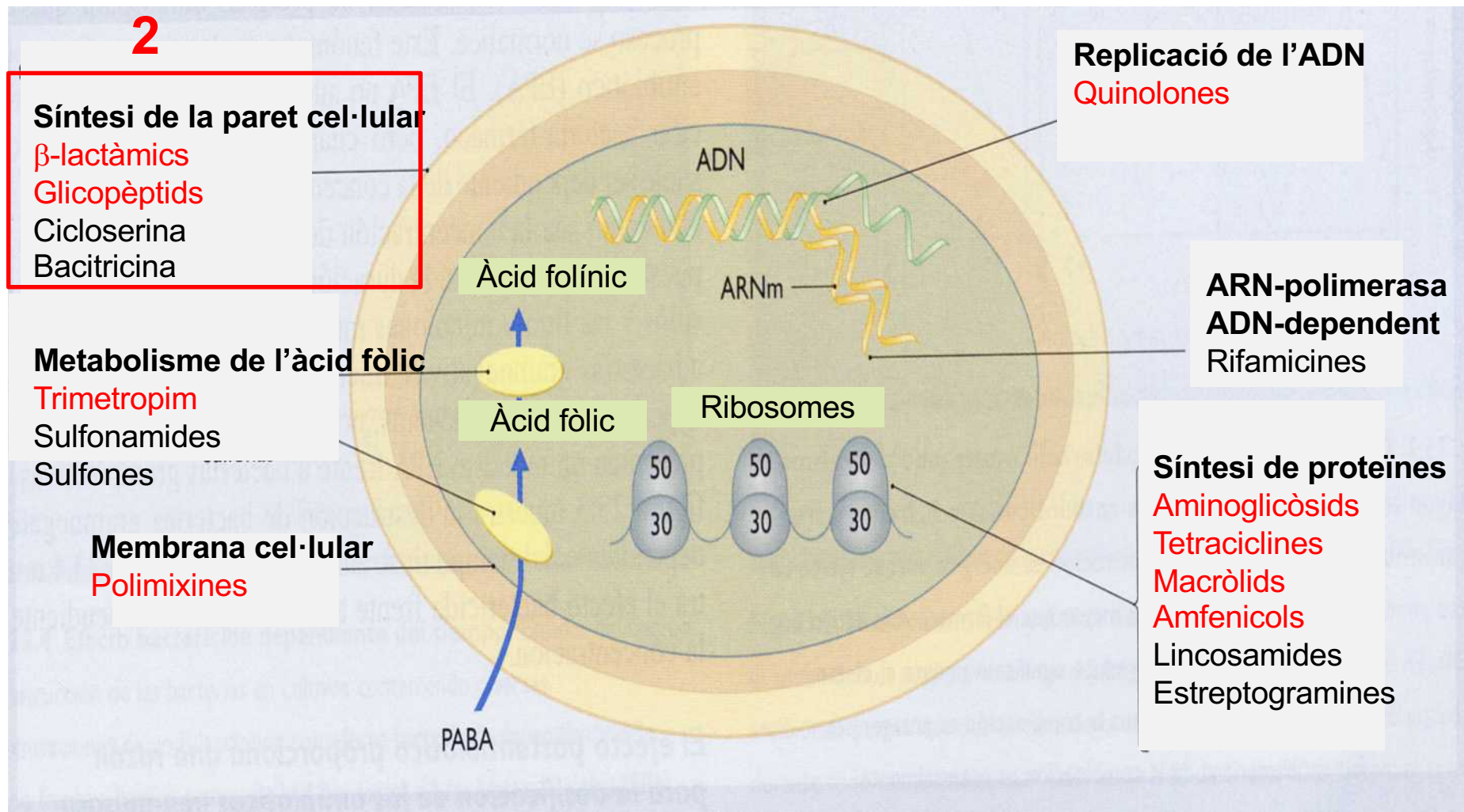
RAM: Lleugeres i transitòries. Precipitats blancs en l'ull amb úlceres corneals. Trastorns digestius i erupcions cutànies.

A nivell del SNC cefalees, marejos. Sobreinfeccions per fongs.

En l'embaràs i infants <1 any no hi ha dades suficients, cal valorar riscos-benefici.

Mecanisme de resistència a fluoroquinolones: es produeix principalment per mutacions seqüencials en les dianes d'aquests antibiòtics, les topoisomereses (ADN girases). Una primera mutació produeix un augment discret de la CIM que es va incrementant progressivament amb l'addició de mutacions successives.

4.6.1. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ



4.6.1. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ

4.6.1.2. Inhibidors de la síntesi de la paret bacteriana:

•**β-LACTÀMICS:**

- penicil·lines (bencilpenicil·lines -**PENICIL·LINA G**-, aminopenicil·lines -**AMOXICIL·LINA**-, antiestafilocòcciques i altres).

Són les que donen més problemes de resistència. SENSE ÚS OCULAR

- cefalosporines **CEFUROXIMA, injecció intracameral**

- carbapenèmics (carbapenems)

- monobactàmics

- inhibidors de β-lactamases **ÀCID CLAVULÀNIC**

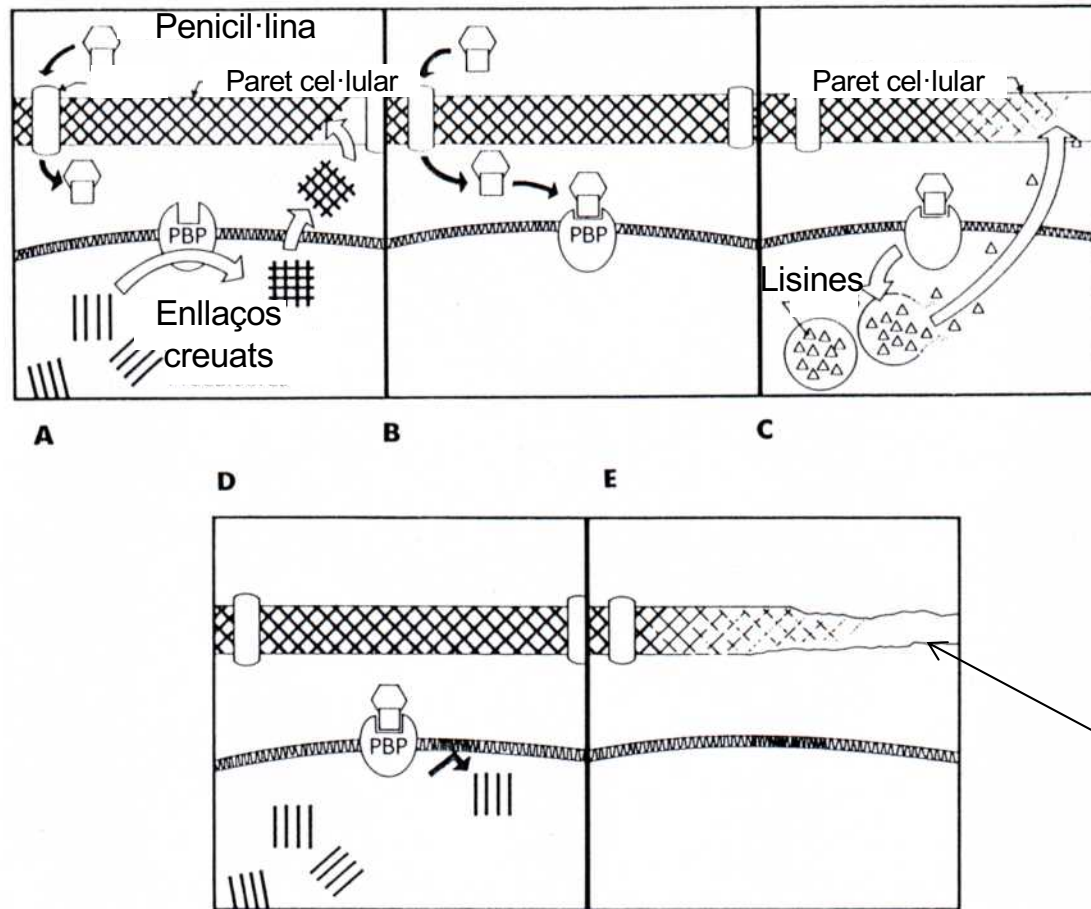
•**GLICOPÈPTIDS: VANCOMICINA**

•**ALTRES**

Mecanisme d'acció: Tots inhibeixen la síntesi de la paret cel·lular bacteriana i per tant impedeixen la formació del peptidoglican, però en diferents fases de la síntesi de la paret.

4.6.1.2. Antibiótics inhibidors de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana

β-LACTÀMICS: **MECANISME D'ACCIÓ**



Inhibeixen la darrera etapa de la síntesi del peptidoglican (fase 4), concretament impedeixen la transpeptidació (formació d'enllaços creuats entre els polipèptids):

La penicil·lina travessa la paret cel·lular i després interacciona amb les seues dianes, que són les anomenades proteïnes fixadores de penicil·lina (PBP), que són precisament les transpeptidases.

Per tant, en interaccionar l'antibiòtic β-lactàmic amb les PBP, es bloqueja la transpeptidació, no continua la formació de peptidoglican i s'altera la paret bacteriana, que no manté la seua rigidesa i no pot resistir la pressió osmòtica interior. Entra aigua dins el bacteri, que perd elements intracel·lulars, es descontrolen les autolisines i finalment la cèl·lula bacteriana mor.

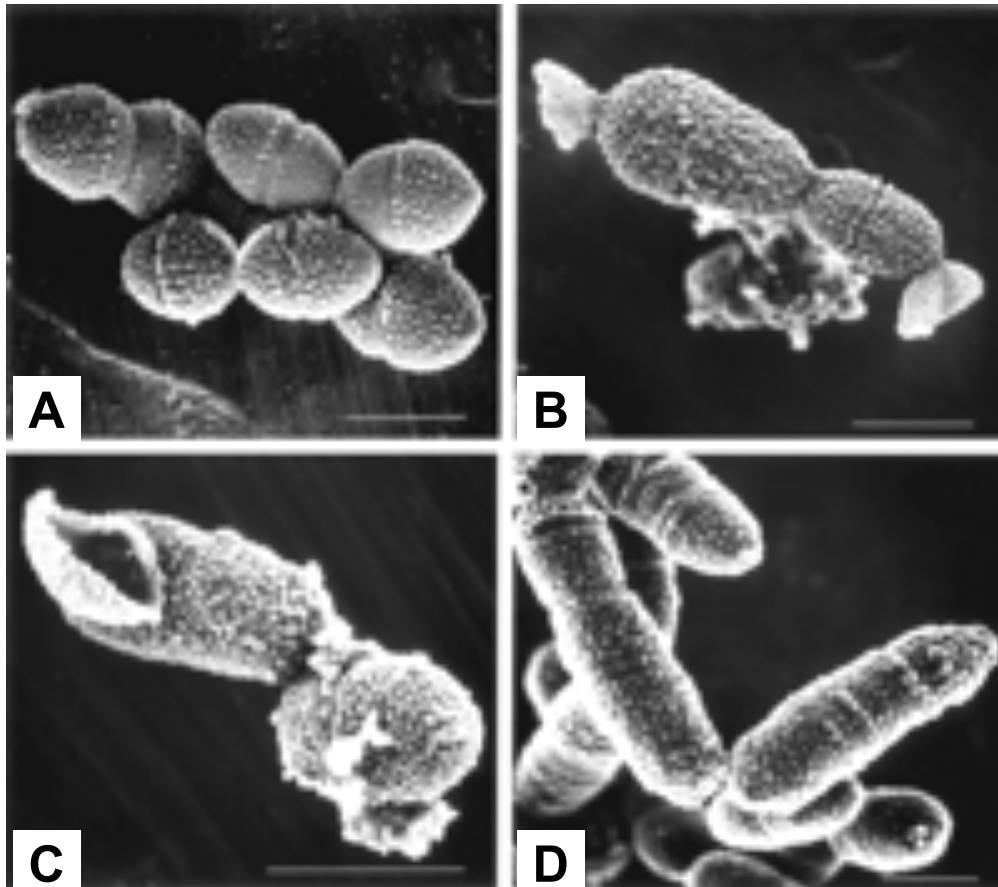
SÓN BACTERICIDES.

Els antibiòtics β-lactàmics destrueixen cèl·lules bacterianes només quan aquestes cèl·lules estan en procés de creixement actiu i de síntesi de paret cel·lular

β -LACTÀMICS: MECANISME D'ACCIÓ

NEUMOCOC

**+ INHIBIDOR DE LA
SÍNTESI DE LA PARET
BACTERIANA**



A: control.

B, C: incubats amb un antibiòtic beta-lactàmic, que deté la síntesi de la paret, la forma de la cèl·lula s'altera i comença a produir-se la lisi en les zones sensibles. Amb més temps, la lisi és total.

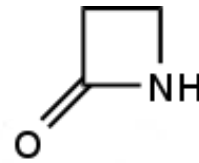
D: La lisi provocada per les cefalosporines va precedida d'un allargament.

BACTERICIDES: ACTUEN EN LA FASE DE CREIXEMENT DEL BACTERI

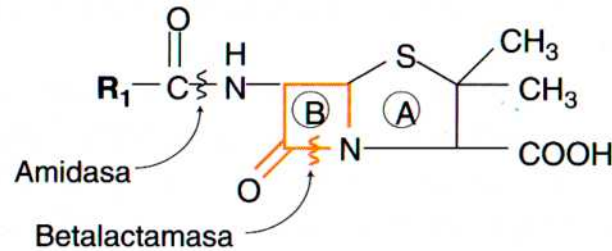
4.6.1.2. Antibiòtics inhibidors de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana

β -LACTÀMICS:

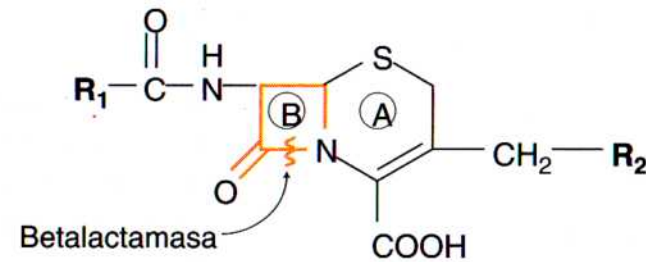
Molts són sensibles a enzims tipus betalactamases. No poden destruir els bacteris productors d'aquests enzims.



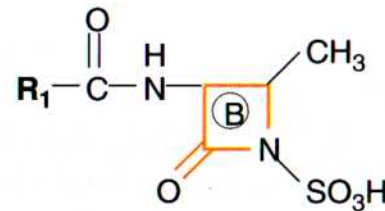
Anell β -lactàmic (important)



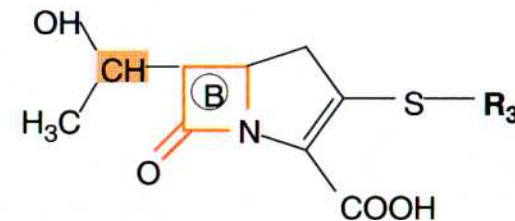
Nucli de penicil·lina



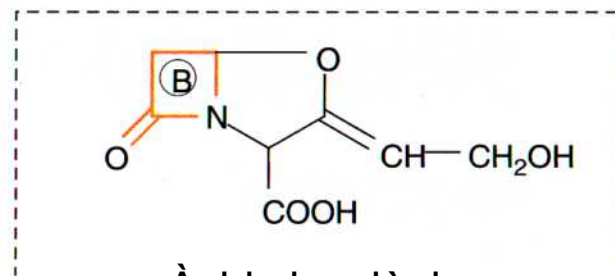
Nucli de cefalosporina



Nucli monobactàmic
(resistent a betalactamases)



Nucli carbapenèmic
(alta resistència a betalactamases)



Àcid clavulànic
(inhibeix moltes betalactamases)

RESISTÈNCIA DELS BACTERIS ALS ANTIBIÒTICS BETA-LACTÀMICS

Es pot produir per quatre mecanismes (vegeu diapositives 15-20):

1- La producció de beta-lactamases, el més freqüent. Hi ha molts estafilococs que produeixen aquests enzims. La majoria de les penicil·lines són sensibles a aquests enzims.

2- Alteració de les PBP. Aquests microorganismes produeixen PBP amb poca afinitat d'unió a aquests antibiòtics.

3- La resistència per alteració de la penetració de l'antibiòtic en la cèl·lula bacteriana, per una menor producció o absència de porines. Només ocorre en els Gram -, perquè les porines estan localitzades en la membrana externa, la qual només tenen els Gram -.

4- Els gram - també poden produir una bomba d'eliminació que transporta eficaçment alguns antibiòtics beta-lactàmics des del periplasma a l'exterior (vegeu embolcall cel·lular de Gram -).

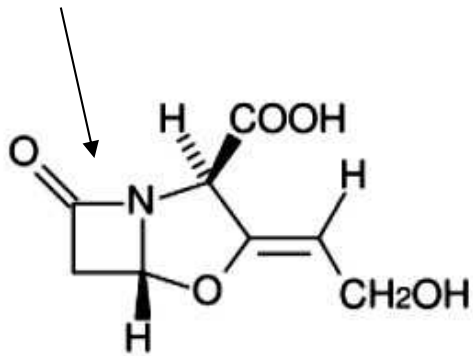
4.6.1.2. Antibiòtics inhibidors de la síntesi de la paret cel·lular bacteriana

β -LACTÀMICS:

INHIBIDORS DE BETA-LACTAMASES:

S'associen amb penicil·lines

Àcid clavulànic + amoxicil·lina



Són inhibidors irreversibles de beta-lactamases.
No tenen activitat antimicrobiana

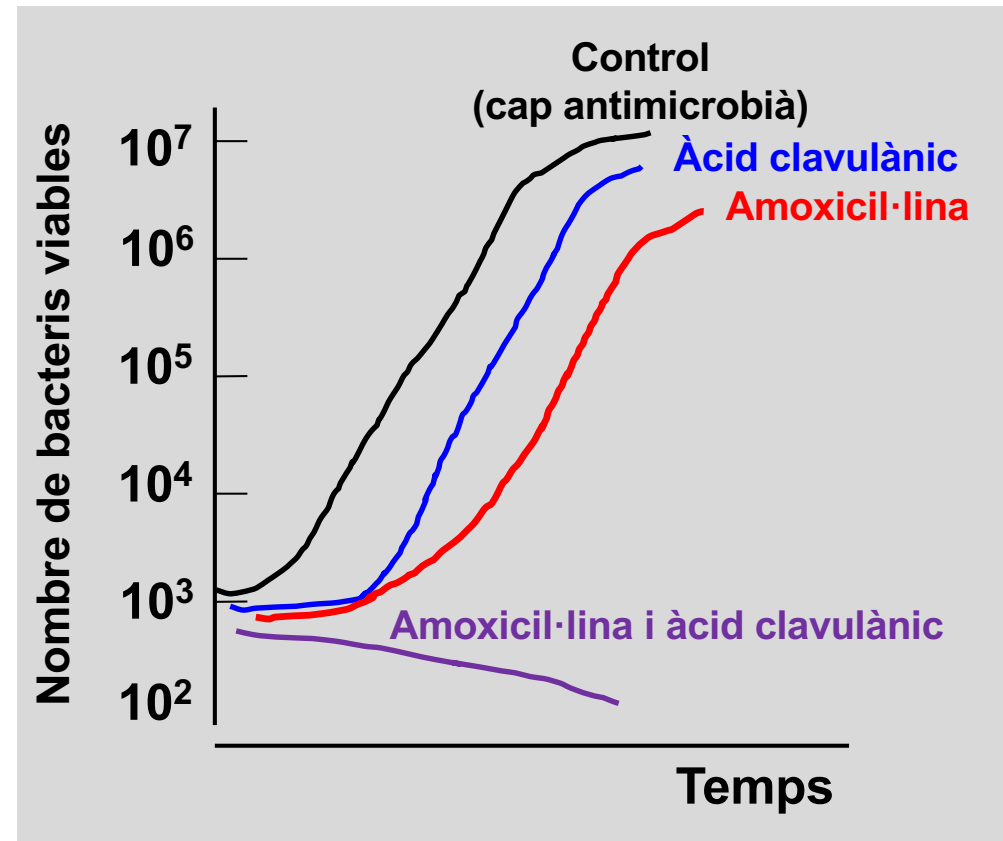


Figura: El creixement *in vitro* d'*Escherichia coli* en presència d'amoxicil·lina i/o àcid clavulànic

β -LACTÀMICS: EXEMPLES IMPORTANTS: AMOXICIL·LINA, CEFUROXIMA

Espectre antibacterià: Les penicil·lines són més eficaces contra **gram +**. Els altres, com les cefalosporines, són eficaços tant per a gram + com per a gram -.

Usos terapèutics oculars: Conjuntivitis i blefaritis bacterianes. També en l'oftàlmia neonatal (bacteris en la vagina de la mare: **gonorrea** i clamídia).

Forma d'administració: En col·liri no s'usen perquè no s'absorbeixen bé i no s'aconsegueixen concentracions estables. A més, han aparegut moltes resistències bacterianes a aquests antibiòtics.

Per tant, per via tòpica oftàlmica no s'utilitzen, encara que sí que s'utilitzen per injecció ocular intracameral, és el cas de **CEFUROXAMINA**. En casos molt greus com endoftalmitis, es pot injectar també en el segment posterior: cefalosporina 3a generació o també **VANCOMICINA**, que és un glucopèptid inhibidor també de la síntesi de la paret cel·lular. També en infeccions oculars molt greus, es pot administrar el beta-lactàmic que més convinga per via oral o parenteral (ex: **CEFTRIAXONA**)

Farmacocinètica: Distribució àmplia, però no travessen la BHE (excepció en cas de meningitis). Travessen placenta i passen a la llet. Excreció renal sense metabolitzar en general. Excreció biliar (cefalosporines).

β-LACTÀMICS

Interaccions: Poden disminuir l'efecte d'altres antibiòtics com tetraciclins, també el d'anticonceptius orals.

Contraindicacions: Al·lèrgia a penicil·lines i cefalosporines (8-10% creuades). Exantema (“faves”) - xoc anafilàctic.

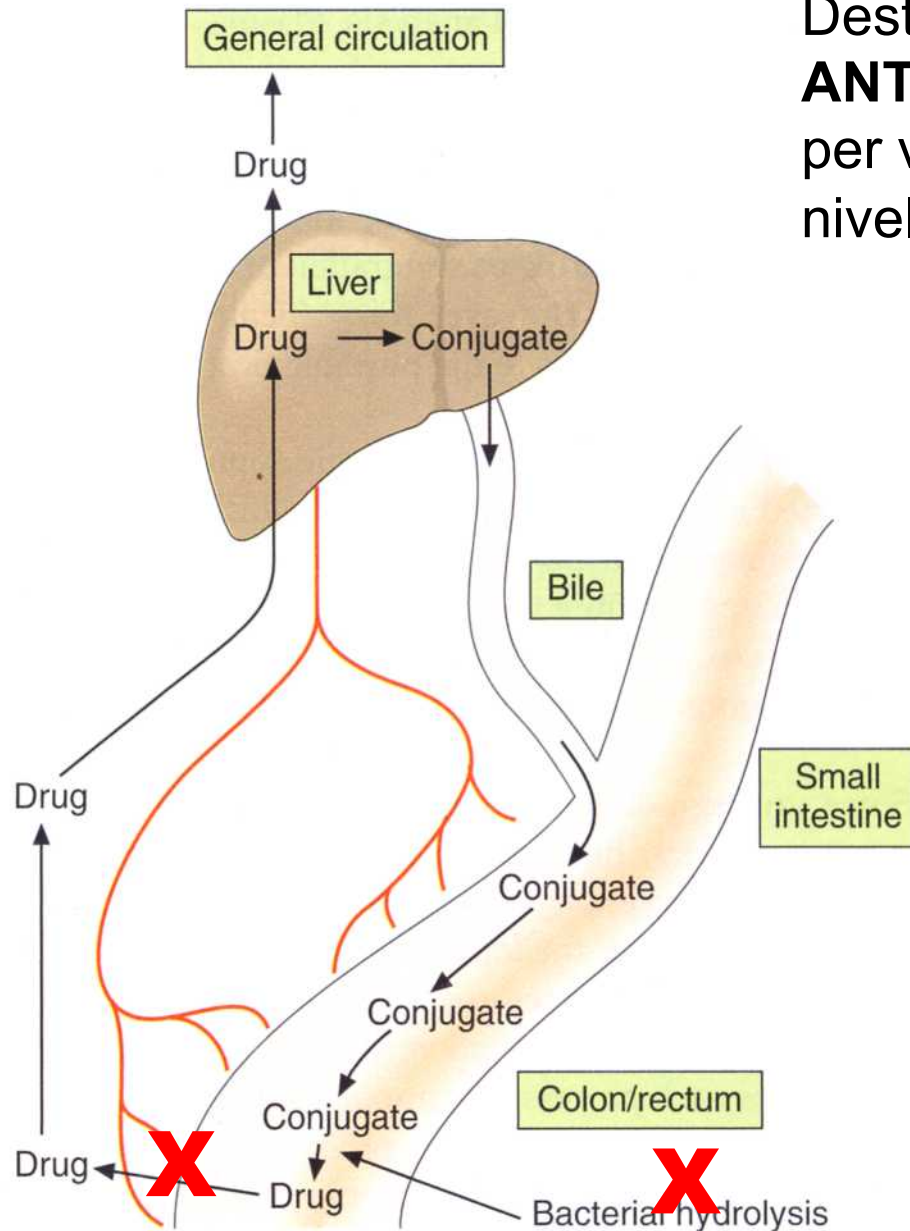
Sí que travessen la placenta i arriben a la llet materna, però en general el seu ús és acceptat en embarassades.

Precaució en insuficiència renal sobretot en ús oral/parenteral.

RAM: Lleugeres i transitòries. Sobreinfeccions. Precaució en infants per si són al·lèrgics.

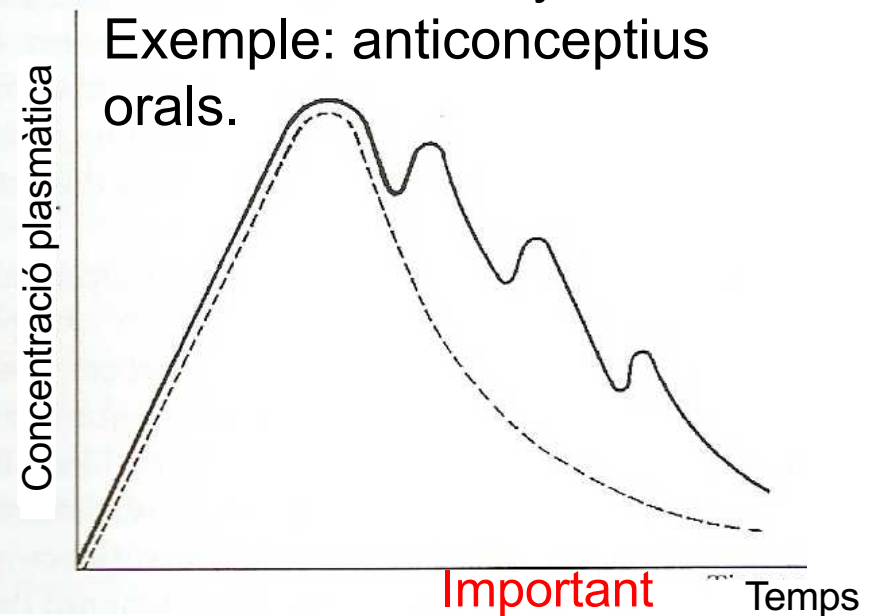
β -LACTÀMICS: INTERACCIONS

Destrucció de la flora intestinal per **ANTIBIÒTICS d'ampli espectre**, usats per via oral. No s'hidrolitza el F-conjugat a nivell de l'intestí.

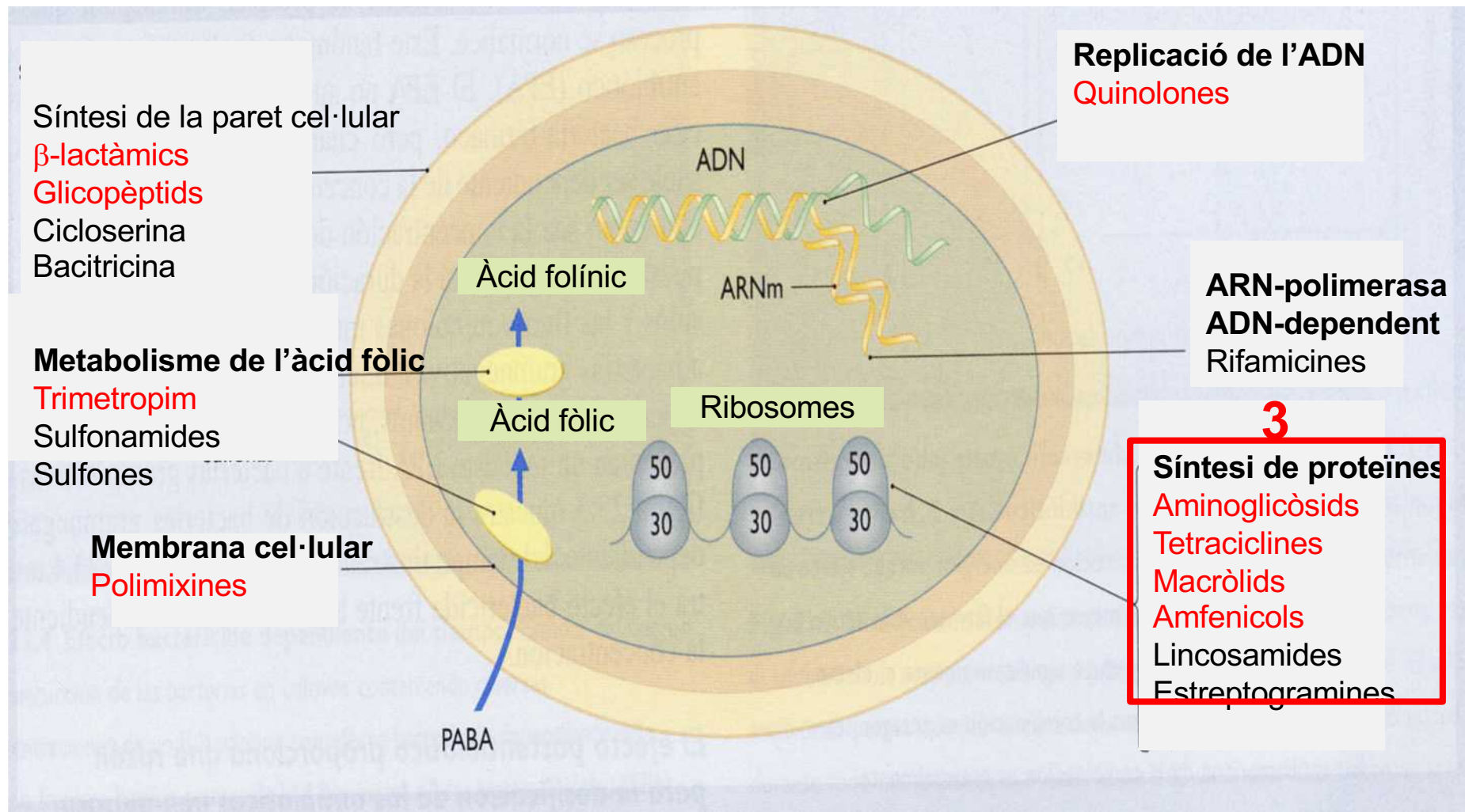


CONSEQÜÈNCIA CLÍNICA:

No es produeix la reabsorció passiva del fàrmac, que aleshores té menys eficàcia. Exemple: anticonceptius orals.



4.6.1. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ



4.6.1. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ

4.6.1.3. Inhibidors de la síntesi de proteïnes bacterianes:

AMINOGLUCÒSIDS: tobramicina, neomicina.

TETRACICLINES: clortetraciclina, oxitetraciclina.

MACRÒLIDS: eritromicina, azitromicina.

AMFENICOLS: cloramfenicol.

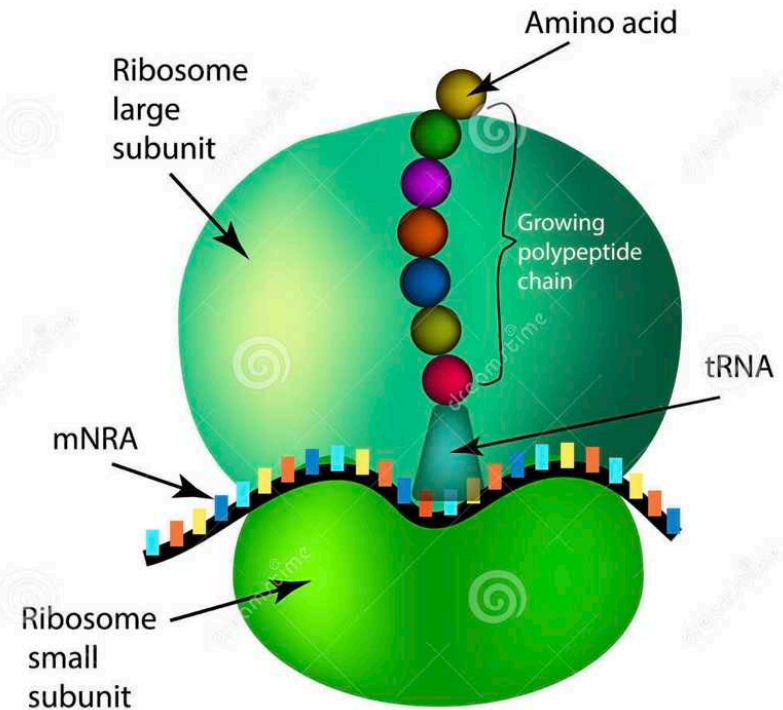
Mecanisme d'acció: Tots inhibeixen la síntesi de proteïnes en el bacteri, la qual cosa causarà la mort del bacteri o n'inhibirà el creixement.

SÍNTESI DE PROTEÏNES (CADENES AAs)

Ribosoma: orgànul encarregat de la síntesi de proteïnes. En procarïotes les dues subunitats són de 50 i 30S.

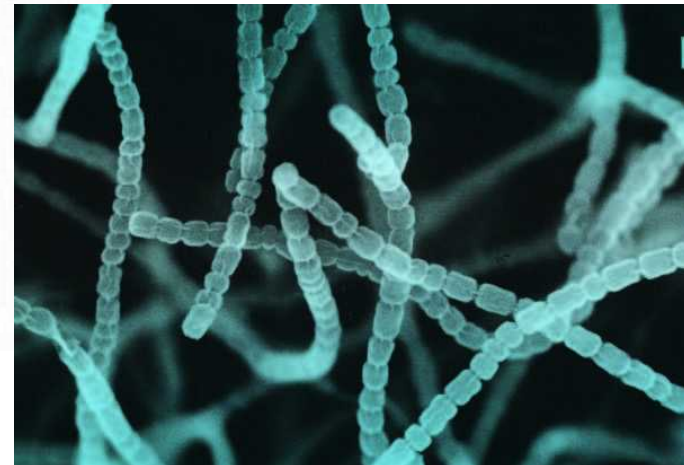
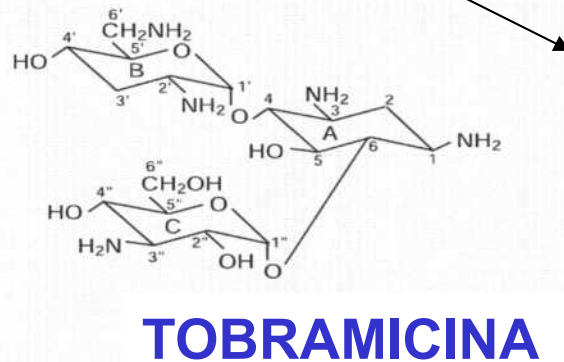
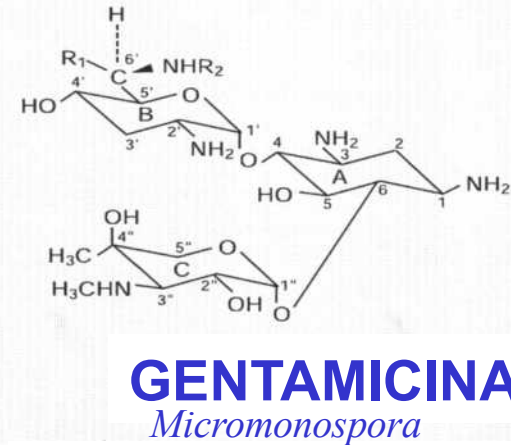
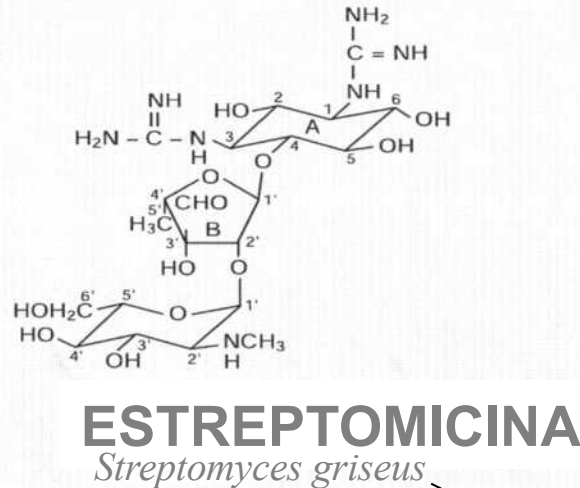
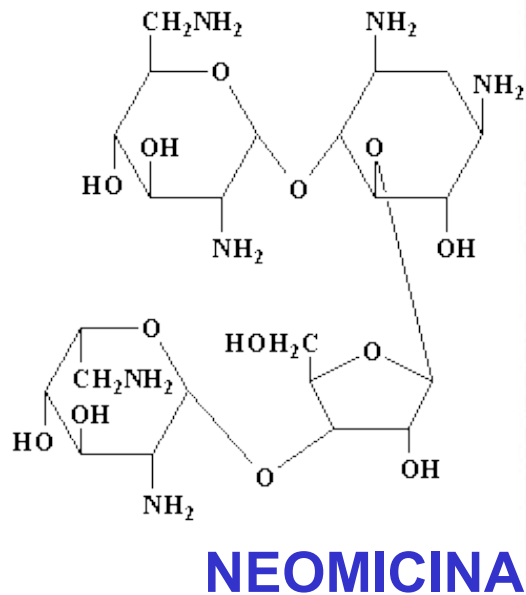
ARNm: és l'àcid ribonucleic que conté la informació genètica procedent de l'ADN necessària per a la síntesi de proteïnes. És format per codons, agrupacions de 3 nucleòtids que codifiquen per un determinat aa: “**Cada codó diu: jo vull aquest aa**”. Cada nucleòtid és format per una base nitrogenada (A, C, G o U), una pentosa i un fosfat.

ARNt: El treball de l'ARNt consisteix a agafar els aminoàcids del citoplasma i conduir-los al ribosoma en l'ordre marcat pels codons de l'ARNm, que són els motles de la síntesi. Cada ARNt “carrega un aa” codificat (“marcat”) amb un anticodó: seqüència de 3 nucleòtids, complementari del codó de l'ARNm.



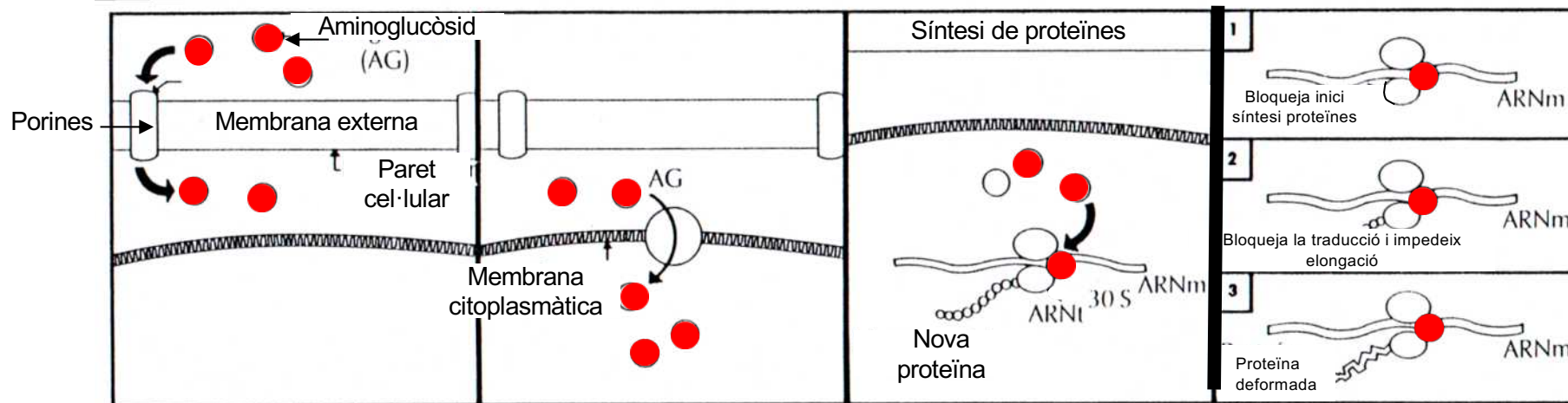
La síntesi de les proteïnes comença amb la unió entre si de dos aminoàcids i continua amb l'agregació de nous aminoàcids, d'un en un, en un dels extrems de la cadena. Els aas s'uneixen per enllaços peptídics.

AMINOGLICÒSIDS:



Els aminoglicòsids tenen diferents sucres aminats units per ponts éter. Són hidrosolubles.

AMINOGLICÒSIDS: MECANISME D'ACCIÓ



- Han de penetrar en la cèl·lula a través de porines de la membrana externa (són hidròfils).
- S'uneixen a la membrana cel·lular interna i la travessen per processos dependents d'oxigen (no afecten bacteris anaerobis). Entren així al citoplasma i arriben al ribosoma (subunitat 30S). Aquest transport s'estimula mitjançant altres antibiòtics actius sobre la paret cel·lular, com β -lactàmics (sinergisme). **Important**
- Provoquen canvis en la conformació del ribosoma (30S), unió anormal codó-anticodó, incorporació errònia de aa. **Són BACTERICIDES**
- Mecanismes addicionals: alteració de la membrana plasmàtica, ixen del bacteri elements intracel·lulars, alteracions en el metabolisme bacterià.

AMINOGLICÒSIDS: exemples importants:

GENTAMICINA, TOBRAMICINA, NEOMICINA.

Espectre antibacterià: Són molt actius contra bacteris aeròbics, sobretot **gram –** (són eficaços enfront d'alguns estafilococs però no contra els resistents a meticil·lina). No són eficaços enfront de *Streptococcus pneumoniae*. Efectius contra micobacteris (lepra, tuberculosi).

Usos terapèutics oculars: infeccions oculars superficials (conjuntivitis, queratitis, dacriocistitis, blefaritis), profilaxi operacions quirúrgiques (cataractes), oftàlmia neonatal (bacteris en la vagina de la mare: gonorrea i clamídia; no són de 1a elecció). També en cas de tracoma (clamídia): s'usa neomicina amb altres antibiòtics. En cas d'infeccions per *Pseudomonas* és millor tobramicina.

Quimbert Montes *et al.*
Rev. Bol. Ped. 52, 2, 2013



Oftalmia neonatal



Tracoma: ceguesa dels pobres

AMINOGLICÒSIDS:

Forma d'administració: Col·liri, pomada, la pauta depèn de la gravetat de la infecció.

Per via oral no s'absorbeixen (són molt polars, hidròfils).

En casos molt greus (septicèmies) s'utilitzen per via parenteral.

Farmacocinètica: via parenteral: Distribució gran, però no travessen BHE, sí placenta. No s'uneixen a PP, això suposa elevades concentracions en perilimfa: donen toxicitat auditiva.

Excreció renal sense metabolitzar en general. Precaució en insuficiència renal sobretot en ús parenteral. Tenen un efecte postantibiòtic significatiu.

Interaccions: per via parenteral: Sinergisme amb altres antibiòtics (beta-lactàmics, tetraciclins).

Contraindicacions: Hipersensibilitat (al·lèrgies, moltes vegades creuades).

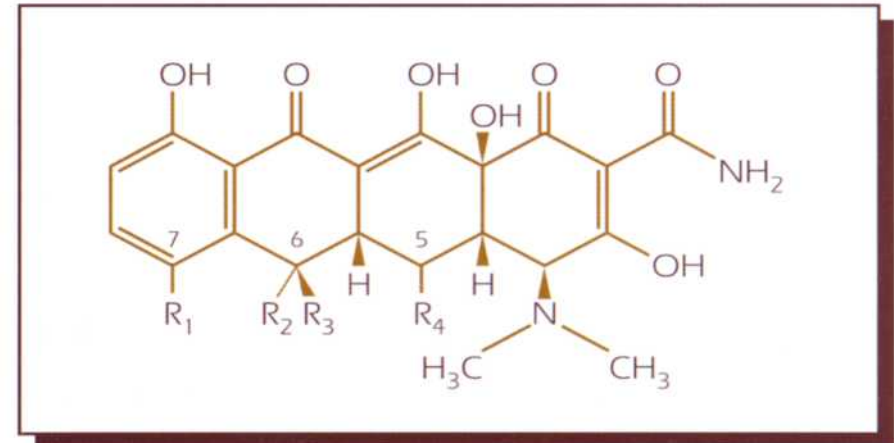
RAM: Sobreinfeccions. Per via oftàlmica: visió borrosa, hiperèmia, molèstia ocular. Per via parenteral: Nefrotoxicitat, ototoxicitat. Travessen la placenta: afecten el fetus. Per via oftàlmica no s'ha demostrat que provoquen ototoxicitat, però és millor no usar-los en embarassades ni en la lactància ni infants.

TETRACICLINES

MECANISME D'ACCIÓ:

Accedeixen al bacteri per transport actiu.

Els d'acció llarga són més liposolubles i utilitzen a més un altre mecanisme passiu per a penetrar en la cèl·lula bacteriana.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
2a generació Acció llarga				
Doxiciclina	Cl	-	CH ₃	OH
Minociclina	N(CH ₃) ₂	-	-	-
1a generació Acció curta				
Oxitetraciclina	-	OH	CH ₃	OH
Tetraciclina	-	OH	CH ₃	-

Inhibeixen la síntesi proteica per diferents mecanismes:

- Impedeixen la unió de l'ARNt-aa al ribosoma.
- Impedeixen la unió de les 2 subunitats ribosomals.
- Inhibeixen el complex de terminació de la proteïna.

També poden interferir en la membrana plasmàtica

SÓN BACTERIOSTÀTICS

TETRACICLINES: exemples importants:

Clortetraciclina, oxitetraciclina (d'acció curta 5-6 h).

Espectre antibacterià: Actius enfront de **gram –** i **gram +**, aeròbics i anaeròbics, espiroquetes, rickètsies, clamídies, micoplasmes.

Usos terapèutics oculars: infeccions oculars superficials, **mussols**, **profilaxi de l'oftàlmia neonatal i tractament del tracoma**.

Forma d'administració: Pomada oftàlmica, la pauta depèn de la gravetat. Si hi ha cotractament amb col·liris, la pomada serà l'última a ser aplicada. També per via oral i parenteral en casos greus.

Farmacocinètica: Via oral, l'absorció ha de ser amb l'estómac buit perquè el pH bàsic i cations divalents i trivalents, com Ca^{+2} (evitar lactis), dificulten la seua absorció.

Distribució àmplia sobretot els liposolubles. Travessen BHE i placenta. S'acumulen en ossos i dents i s'excreten molt per la llet materna.

Es metabolitzen en el fetge. Excreció renal en el cas dels d'acció curta, però en els d'acció llarga l'eliminació és biliar.

TETRACICLINES

Interaccions: Si és via oftàlmica (i també oral), no s'han de donar amb antibiòtics bactericides. Si és via oral, cal evitar antiàcids (impedeixen l'absorció de la tetraciclina), anticoagulants i anticonceptius, que s'absorbeixen menys de l'esperat (en destruir la flora intestinal).

Contraindicacions: No s'han d'usar ni en embarassades ni en infants (fins a 7-8 anys), inclosa la pomada, per a evitar tinció dental i que es depositen en els ossos, la qual cosa dificulta el seu creixement, encara que **en profilaxi d'oftàlmia neonatal sí que es dona en pomada 1%**. Hipersensibilitat (al·lèrgies: eritema, inflamació ocular).



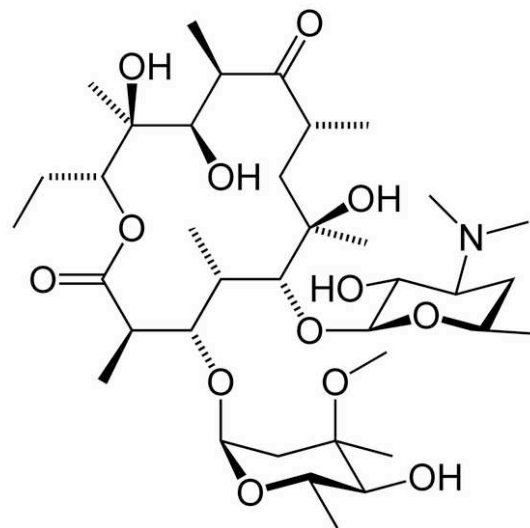
RAM: Per via oftàlmica (i també oral): Fotosensibilitat (reacció pareguda a cremada solar). No s'ha d'exposar a la llum solar directa o a llum ultraviolada.

Per via oral: Sobreinfeccions (infeccions vaginals o sistèmiques per fongs), llengua blava; nefrotòxiques i hepatotòxiques, alteracions gastrointestinals.

MACRÒLIDS:

Anell macrocíclic de lactona
(de 14 a 16 àtoms) al qual
s'uneixen desoxisucres

ERITROMICINA



MECANISME D'ACCIÓ: Inhibeixen la translocació o la transpeptidació (elongació).

SÓN BACTERIOSTÀTICS (a dosis elevades són **BACTERICIDES**)

MACRÒLIDOS: exemples importants:

Eritromicina, Azitromicina

Espectre antibacterià: Més actius contra **gram +**, però també ho són enfront de molts **gram -**, també micoplasmes, micobacteris, clamídies i rickètsies.

Usos terapèutics oculars: infeccions oculars superficials, **profilaxi oftàlmia neonatal (gonorrea i clamídia), tracoma.**

Forma d'administració: Pomada oftàlmica: eritromicina. Col·liri: azitromicina (3 dies per la seua llarga vida mitjana). També via oral i parenteral.

Farmacocinètica: Distribució àmplia però no travessen la placenta. **De 1a elecció en embarassades.** Es metabolitzen parcialment en el fetge. Eliminació biliar principalment. També secreció per llet materna.

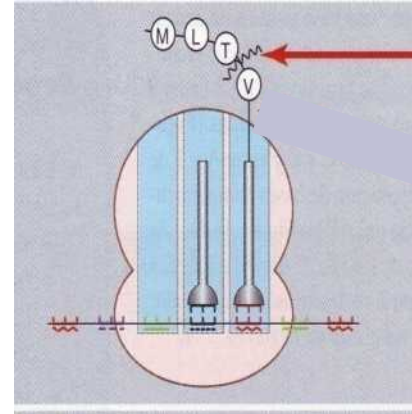
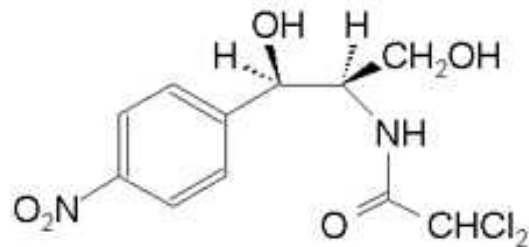
Interaccions: Moltes perquè inhibeixen l'enzim P 450. Són importants quan el seu ús és oral (p. ex. estatines, antiepilèptics, etc.).

Contraindicacions: Hipersensibilitat. Admès l'ús en embarassades.

RAM: lleugeres i transitòries.

AMFENICOLS: CLORAMFENICOL

MECANISME D'ACCIÓ: Inhibició de la transpeptidació (elongació)



**EFFECTE
BACTERIOSTÀTIC O
BACTERICIDA**

Espectre antibacterià: Espectre ampli

Usos terapèutics oculars: De 2a elecció en infeccions oculars superficials i tracoma.

Forma d'administració: Pomada. Altres vies: molt tòxic, no es comercialitza per altres vies.*

Farmacocinètica: Metabolisme hepàtic. Precaució IH.

Contraindicacions: Hipersensibilitat. Precaució en embarassades i lactants.

RAM: lleugeres i transitòries quan la via és oftàlmica (fotodermatitis).

*Per via oral o parenteral en nadons prematurs poden provocar la síndrome del nadó gris (no poden metabolitzar el fàrmac); també anèmia aplàsica, depressió de medul·la òssia!

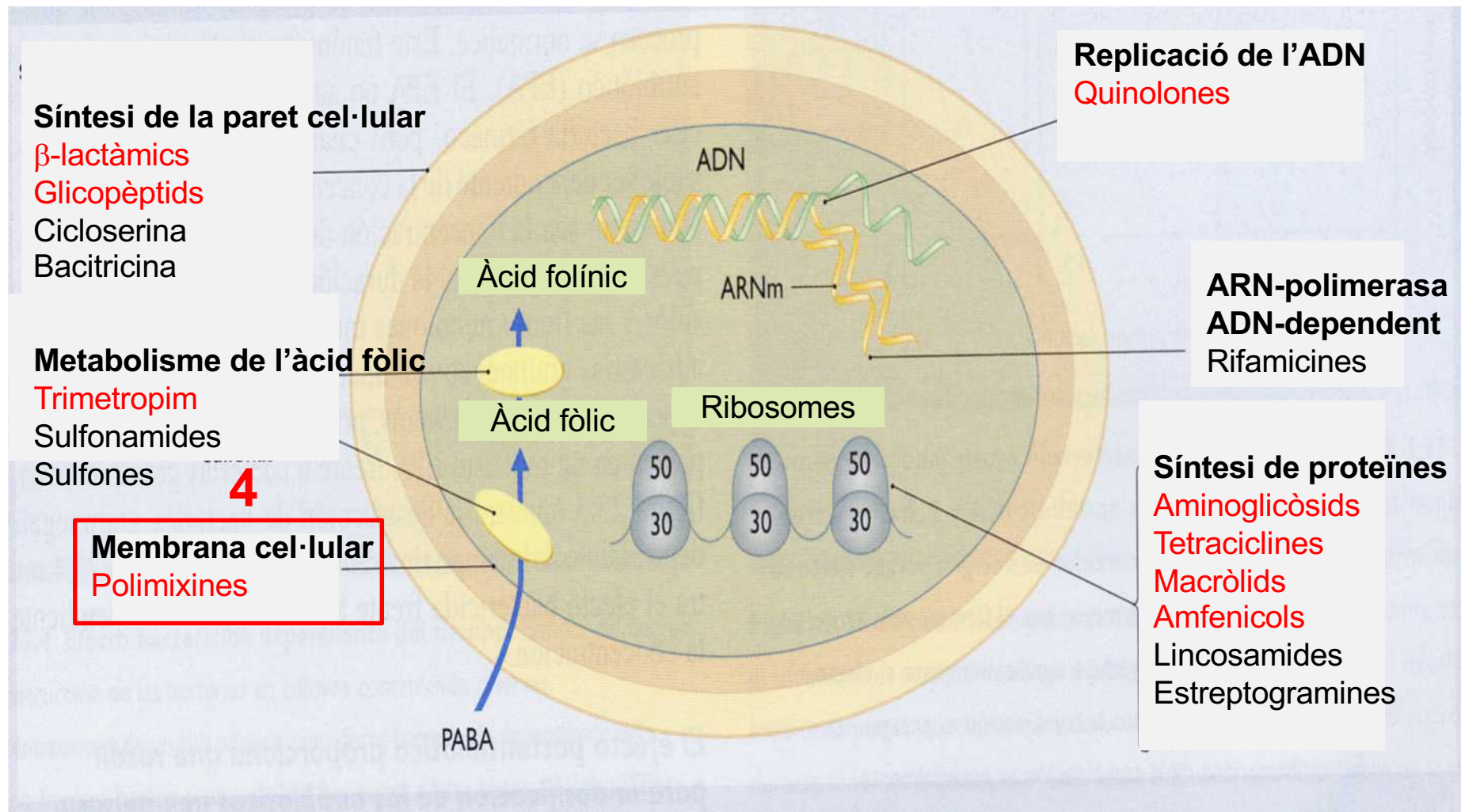
RESISTÈNCIA DELS BACTERIS ALS ANTIBIÒTICS INHIBIDORS DE LA SÍNTESI DE PROTEÏNES BACTERIANES

Es pot produir per tres mecanismes:

1. Alteració dels punts d'unió en el ribosoma bacterià (30S). Es produeixen proteïnes que interfereixen en la unió de l'antibiòtic amb el ribosoma (protecció del ribosoma). El desenvolupen tant gram + com gram -
2. Alteració en el sistema de transport a través de la membrana (impedeixen l'entrada del F en el bacteri o el trauen del bacteri per transport actiu). Gram -
3. Producció d'enzims bacterians (acetiltransferases, adeniltransferases i fosfotransferases per als aminoglicòsids, i esterases per als macròlids) que alteren l'estructura de l'antibiòtic, que ja no es pot unir al ribosoma (inactivació enzimàtica). Gram – i gram +

Per a les tetraciclines i macròlids, les resistències solen aparèixer pels dos primers mecanismes. Per als aminoglicòsids el mecanisme de resistència més important és el tercer. Hi ha resistències creuades (dins del mateix subgrup d'antibiòtics).

4.6.1. PRINCIPALS GRUPS D'ANTIBIÒTICS SEGONS EL SEU MECANISME D'ACCIÓ



4.6.1.4. Antibiòtics que afecten la membrana cel·lular bacteriana **POLIMIXINES**

POLIMIXINA B, GRAMICIDINA: Polipèptids catiònics, amb grups hidròfils i lipòfils, procedeixen de soques de *Bacillus*.

Mecanisme d'acció: SÓN BACTERICIDES.

Es comporten com detergents, trenquen els fosfolípids de la membrana cel·lular i destrueixen el bacteri.

Espectre antibacterià: **Polimixina B:** Actiu contra bacils gram -, sobretot Pseudomonas i Coliformes. **Gramicidina:** Actiu contra gram + i alguns gram -

Usos terapèutics oculars: Polimixina B es comercialitza sempre associada a altres antibiòtics: neomicina/ gramicidina i neomicina/ oxitetraciclina (sinergisme) per infeccions oculars superficials i profilaxi cirurgia ocular.

Pomada de Polimixina B+oxitetraciclina+hidrocortisona per a mussols

Forma d'administració: col·liri i pomada.

RAM: nefrotoxicitat i neurotoxicitat. Ús restringit tòpic.

Contraindicacions: Hipersensibilitat. No s'ha d'usar en embaràs ni lactància.

4.6.2. ANTIVIRALS

4.6.2. ANTIVIRALS

NOTA DE PATOLOGIA:

Els virus no són cèl·lules, estan formats només per un àcid nucleic tancat dins d'una coberta proteica. Necessiten la maquinària metabòlica de la cèl·lula hoste per a sobreviure.

Diferents virus han sigut identificats com a agents causals d'infeccions víriques oculars. Els més importants són:

- Virus ADN: Herpesvirus (varicel·la, zòster, herpes labial, mononucleosi infecciosa -virus d'Epstein-Barr, citomegalovirus-), adenovirus (faringitis, conjuntivitis).
- Virus ARN: Mixovirus (grip, xarampió).

Les patologies víriques oculars més importants són:

- ✓ Conjuntivitis viral (secreció aquosa, molt llagrimós, coentor i picor d'ulls, unflor)
- ✓ Queratitis herpètica
- ✓ Herpes zòster oftàlmic
- ✓ Retinitis per citomegalovirus (molt greu sobretot en immunodeficients)

PRINCIPALS GRUPS D'ANTIVIRALS D'INTERÈS OFTÀLMIC

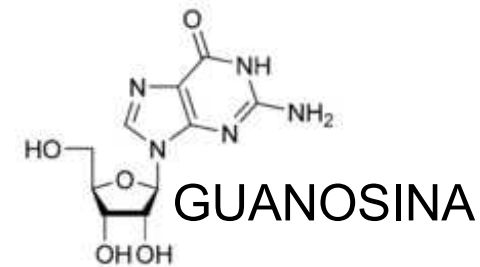
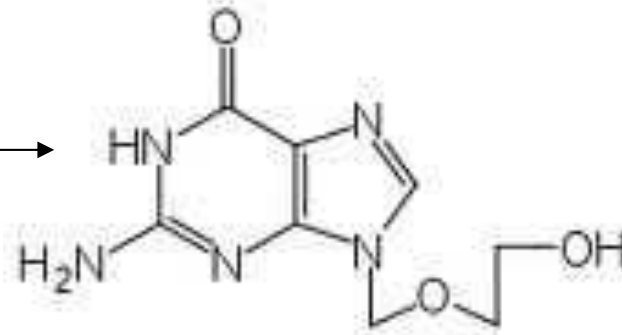
La majoria són actius només quan el virus està replicant-se

ANTIVÍRICS NO ANTI-VIH:

INHIBIDORS DE L'ADN POLIMERASA VIRAL: impedeixen la replicació de l'ADN viral

• **Anàlegs de nucleòsids:**

ACICLOVIR →
GANCICLOVIR
VALACICLOVIR
FAMCICLOVIR
Altres



• **No nucleòsids**

FOSCARNET

4.6.2. INHIBIDORS DE L'ADN POLIMERASA VIRAL

ACICLOVIR:

MECANISME D'ACCIÓ: VIROSTÀTIC anàleg de la guanosina.
Inhibeix la síntesi d'ADN viral en inhibir l'ADN polimerasa viral.

Espectre antiviral: Efectiu enfront d'herpes simple, varicel·la, zòster, però no enfront d'adenovirus.

Indicacions oculars: queratitis herpètica, herpes zòster ocular, conjuntivitis viral per herpesvirus.

Formes d'administració: Via tòpica: **pomada oftàlmica.**

RAM: irritació local, queratitis *punctata*, conjuntivitis.

Contraindicacions: Al·lèrgia.

GANCICLOVIR (gel oftàlmic):

Paregut a l'anterior però molt més tòxic.

Indicacions: d'elecció per a citomegalovirus en immunodeficients.

En casos molt greus: aciclovir o ganciclovir per VIA ORAL O INTRAVENOSA, o valaciclovir o famciclovir per via oral. Es distribueixen àmpliament i travessen la BHE. S'excreten pels ronyons. Són hepatotòxics, produeixen trastorns gastrointestinals, lesions renals. Molta precaució en embaràs i lactància.



4.6.2. INHIBIDORS DE L'ADN POLIMERASA VIRAL

FOSCARNET:

MECANISME D'ACCIÓ: Inhibició directa de l'ADN polimerasa específica viral i de la transcriptasa inversa viral en concentracions que no afecten les ADN polimerases cel·lulars.

Indicacions oculars: Retinitis per citomegalovirus. Són de 2a elecció per a queratitis herpètica (dendrítica), en pacients que no responen a aciclovir.

Forma d'administració: INTRAVENOSA.

Contraindicacions: Al·lèrgia. NO S'HA D'USAR en embaràs ni lactància. Molt tòxic. ÚS HOSPITALARI.

4.6.3. ANTIFÚNGICS

4.6.3. ANTIFÚNGICS

NOTA DE PATOLOGIA:

✓ Les infeccions micòtiques oculars solen ser superficials, per tant, afecten parpelles, conjuntiva i còrnia.

Els fongs patògens més freqüents que causen aquestes infeccions superficials són *Candida albicans*, *Aspergillus* i *Fusarium*.

Solen aparèixer per abús de corticoides d'ús oftàlmic o per ferides.

✓ Les infeccions micòtiques oculars internes són molt poc freqüents (endoftalmitis micòtiques). Es donen en immunodeficients, malalts de leucèmia, drogoaddictes.

Els fongs patògens que provoquen aquestes endoftalmitis són més nombrosos (a més dels anteriors, també els fongs del gènere *Penicillium* i altres).

PRINCIPALS GRUPS D'ANTIFÚNGICS O ANTIMICÒTICS

Segons el seu origen:

Sintètic:

AZOLES:

Ketoconazole, miconazole, clotrimazole,
fluconazole

Natural:

POLIÈNICS:

Amfotericina (també s'anomena Amfotericina B)

Nistatina

EQUINOCANDINES:

Equinocandina B

Caspofungina

ALTRES:

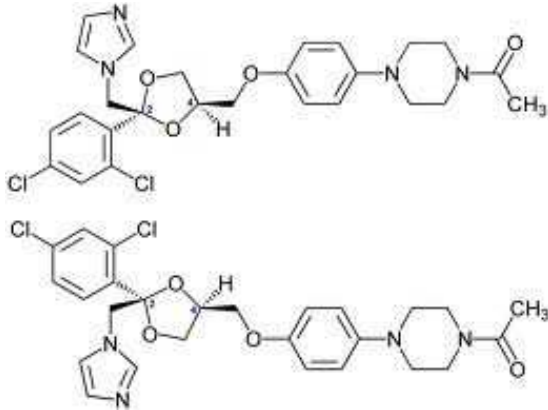
Griseofulvina

Solen ser molt tòxics, el seu ús sistèmic ha d'estar molt controlat.

4.6.3. ANTIFÚNGICS D'ORIGEN SINTÈTIC

AZOLES

Tenen un nucli **imidazole** (KETOCONAZOLE, CLOTRIMAZOLE, MICONAZOLE) o **triazole** (FLUCONAZOLE, ITRACONAZOLE, VORICONAZOLE)



ketokonazole



Triazole

MECANISME D'ACCIÓ: Els azoles inhibeixen l'enzim 3 A del citocrom P450 micòtic, que és el responsable de convertir lanosterol en ergosterol, el principal esterol de la membrana cel·lular micòtica. Això altera la membrana fúngica. També provoca la inhibició del metabolisme de l'aigua oxigenada, que aleshores s'acumula en la cèl·lula i la lesiona. També provoca la inhibició de la transformació de les cèl·lules levuriformes en hifes, la forma patògena.

Són FUNGISTÀTICS i a altes dosis FUNGICIDES.

Espectre antimicòtic: D'espectre fúngic estès, des de *Candida* fins a *Blastomyces*

4.6.3. ANTIFÚNGICS D'ORIGEN SINTÈTIC

AZOLES: KETOCONAZOLE, FLUCONAZOLE

Usos terapèutics oculars i forma d'administració:

- **Imidazoles:** Ús TÒPIC en el tractament de queratitis micòtica (gels i cremes, polvorització cutània, però no hi ha presentacions oftàlmiques tòpiques comercials).
- **Trizols:** Ús per via ORAL o PARENTAL en cas de micosis sistèmiques, però són menys efectius que amfotericina B.

Farmacocinètica: S'absorbeixen bé per via oral. Es distribueixen molt bé per quasi tots els teixits, excepte el SNC (fluconazole és dels pocs que travessa bé la BHE i és de 1a elecció en meningitis micòtica).

La majoria són de metabolisme hepàtic (excepte fluconazole, que s'excreta 90% per l'orina sense transformar). S'excreten en general per la bilis i l'orina.

Interaccions: Importants perquè també inhibeixen l'enzim P450 humà i poden augmentar les concentracions d'altres fàrmacs com ciclosporina, atorvastatina, corticoides, etc. Augmenten l'interval QT (complicacions en el cor). PRECAUCIÓ!!!

RAM: Via tòpica: habitualment lleugeres.

Via oral i parenteral: moltes perquè són tòxics per al fetge i poden ser mortals. Molta precaució en malalts amb insuficiència hepàtica. Ginecomàstia.

Donen recaigudes freqüents.

4.6.3. ANTIFÚNGICS D'ORIGEN NATURAL

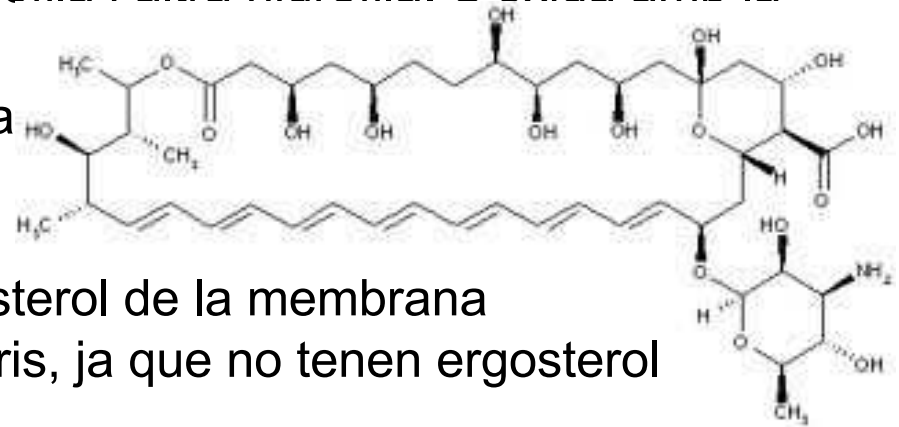
POLIÈNICS

AMFOTERICINA (AMFOTERICINA B)

S'obté de soques de *Streptomyces*. És un macròlid, amb molts dobles enllaços, per aquest motiu es diuen poliènics. Té una part lipòfila i altra hidròfila. S'oxida amb la llum.

MECANISME D'ACCIÓ: Altera la membrana cel·lular del fong, en crear-hi canals iònics.

Només afecta fongs i alguns protozous, perquè té afinitat per l'ergosterol (el principal esterol de la membrana fúngica) i no pel colesterol. No afecta els bacteris, ja que no tenen ergosterol en les membranes.



FUNGICIDA. Actua contra fongs tant en fase de repòs com de creixement.

Espectre antimicòtic: És actiu contra molts fongs (*Aspergillus*, *Candida*).

Usos terapèutics oculars: Micosi sistèmica (en forma de complexos amb liposomes).

Forma d'administració: VIA INTRAVENOSA

Farmacocinètica: Mala absorció via oral. S'uneix a PPs. Penetra mal en teixits, en BHE només en meningitis. S'excreta molt lentament pels ronyons.

Contraindicacions: Hipersensibilitat. En cas d'insuficiència renal no es pot administrar.

RAM: Moltes i greus: nefrotoxicitat, tromboflebitis. ÚS HOSPITALARI.

4.6.3. ANTIFÚNGICS D'ORIGEN NATURAL

POLIÈNICS

NISTATINA (també s'anomena fungicidina).

S'obté també de soques de *Streptomyces*.

MECANISME D'ACCIÓ: Molt paregut a amfotericina B. És **FUNGICIDA**.

Espectre antimicòtic: És actiu contra *Candida*.

Usos terapèutics oculars. Candidiasi oral i intestinal.

Forma d'administració: VIA TÒPICA i VIA ORAL.

Farmacocinètica: Mala absorció en les membranes de pell i mucoses.

Contraindicacions: Hipersensibilitat.

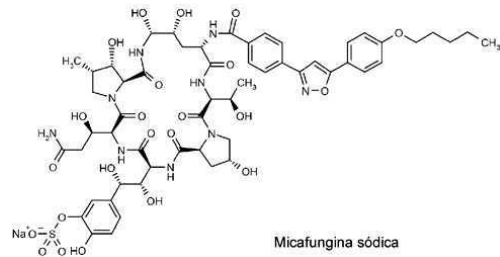
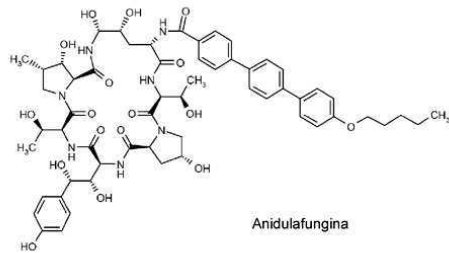
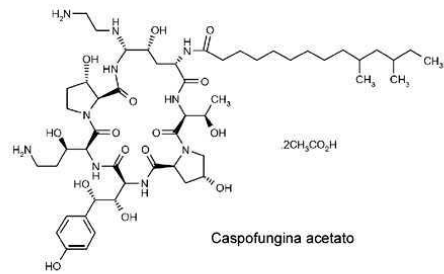
RAM: Via tòpica: Erupció cutània.

4.6.3. ANTIFÚNGICS D'ORIGEN NATURAL

EQUINOCANDINES

Caspofungina

La primera es va aïllar de soques d'*Aspergillus nidulans*. Tenen anells de 6 aminoàcids amb una cadena lateral lipòfila.



MECANISME D'ACCIÓ: Inhibeixen la síntesi de l'1,3-beta-glucan, un polímer de glucosa necessari per a mantenir l'estructura de la paret del fong. Són **FUNGICIDES**.

Espectre antimicòtic: Estès.
És actiu contra *Candida* i *Aspergillus*, entre altres.

Usos terapèutics oculars: candidiasi i aspergil·losi invasives resistents a l'amfotericina.

Forma d'administració: VIA INTRAVENOSA

Annex: ANTIPARASITARIS

ANTIPARASITARIS

NOTA DE PATOLOGIA:

Els paràsits oculars més freqüents són:

✓ Protozous:

Toxoplasma gondii (esporozous) que causa la toxoplasmosi.
Amebes d'*Acanthamoeba* que causen queratitis.

✓ Helminths:

Filàries que causen oncocercosi ocular.
Larves viscerals migratòries, *Ankylostoma canis*, *Toxocara canis*

TRACTAMENT DE LA TOXOPLASMOSI

És causada per quistos de *Toxoplasma gondii* (esporozous). Els gats són els hostes definitius d'aquest paràsit. En dones embarassades pot ser molt perillosa per al fetus i també en persones immunodeficients.

A nivell ocular pot causar inflamació d'úvea posterior (coroïditis) i retinitis severa, a més d'altres símptomes com nistagme o pèrdua d'agudes visual.

FÀRMACS D'ELECCIÓ: PIRIMETAMINA-SULFADIAZINA

MECANISME D'ACCIÓ DE PIRIMETAMINA: És un antifolat que impedeix la utilització de folat per part del paràsit.

MECANISME D'ACCIÓ DE SULFADIAZINA: És inhibidora de la síntesi de folat. Pertany al grup de les sulfamides.

Quan s'administren conjuntament tenen una acció sinèrgica; són **QUISTICIDES**.

Farmacocinètica: VIA ORAL. S'absorbeixen bé i es distribueixen bé.

Només una vegada a la setmana. Vida mitjana molt alta.

RAM: Reaccions cutànies greus, anèmia. S'han d'evitar en embarassades.

Altres fàrmacs:

Combinació TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLE (antibiòtics: sulfamides)

AZITROMICINA (antibiòtics: macròlids)



TRACTAMENT DE QUERATITIS PER ACANTHAMOEBA

Causada per amebes (trofozoïts i quistos). És poc freqüent, quasi sempre en usuaris de lents de contacte i amb mala higiene o ús en piscines. Produeixen queratitis, dolorosa i invalidant, que pot ser greu si no es tracta.

Fàrmacs d'elecció:

BIGUANIDES (POLIHEXAMETILENBIGUANIDA: PHMB).

Soles o associades a **DIAMIDINES** (ISETIONAT DE PROPAMIDINA).
SÓN QUISTICIDES.

Via d'administració: col·liri. No són comercialitzades a Espanya. S'han de sol·licitar com a fàrmacs estrangers o preparar els col·liris en farmàcia hospitalària.

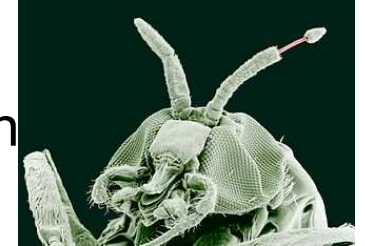
PREVENCIÓ!!!

Cal evitar banys en rius i en piscines amb lents de contacte.
Cal usar ulleres de bany.



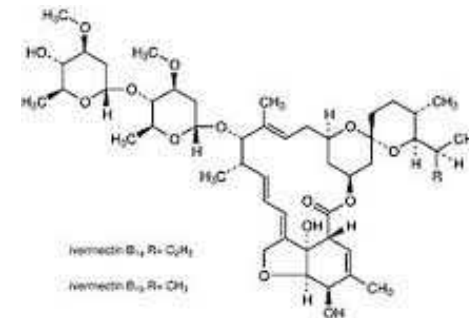
TRACTAMENT DE L'ONCOCERCOSI OCULAR (ceguesa dels rius)

Causada per filàries. Produeixen queratitis que al final provoquen ceguesa (còrnia opaca).



Fàrmac d'elecció: IVERMECTINA: És un fàrmac semisintètic derivat de productes naturals, les avermectines, que s'aïllaren d'actinomicets (gram +)

MECANISME D'ACCIÓ: Mata l'helmit obrint canals de clor regulats per glutamat (que només hi ha en els invertebrats), cosa que augmenta la conductància del clor; a més produeixen paràlisi motora dels helmints.



Farmacocinètica: A Espanya només en crema per a tractament de lesions de rosàcia. Per a l'oncocercosi s'administra per via oral. Una sola dosi mata les microfilaries immadures, però per als adults cal una dosi més alta.

RAM: Diferents, però no greus. Erupcions cutànies, febre, dolor muscular.

Redueix la incidència de ceguesa en un 80% dels casos.



Microfilària

FÀRMACS ANTIHELMÍNTICS D'INTERÈS OCULAR

TRACTAMENT DE LA TOXOCAROSI I NEURORETINITIS SUBAGUDA UNILATERAL DIFUSA

Toxocarosi: disminució aguda visual, estrabisme, endoftalmitis.

Causada per larves migratòries d'helminths.

Neuroretinitis subaguda unilateral difusa: fotòpsies, vitritis, disminueix l'aguda visual, endoftalmitis, retinitis.

Fàrmacs d'elecció: **BENZIMIDAZOLES: ALBENDAZOLE.**

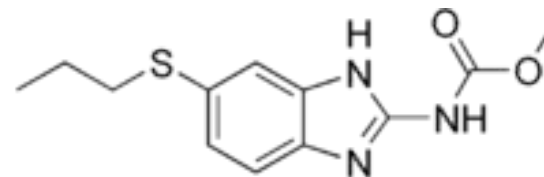
MECANISME D'ACCIÓ: Impedeixen la polimerització de la beta-tubulina del paràsit, i per tant bloquegen les funcions del microtúbul, com la captació de glucosa. És **LARVICIDA**.

Farmacocinètica: S'administra per via oral, però s'absorbeix malament, millor amb menjar gras.

RAM: Moltes però no greus.

Contraindicacions: embaràs.

Fotocoagulació del paràsit.



TEMA 5: ANALGÈSICS, ANTIINFLAMATORIS i ANTIAL·LÈRGICS

- Fàrmacs analgèsics
- Fàrmacs antiinflamatoris
- Fàrmacs antipirètics

**ANTIINFLAMATORIS
NO ESTEROIDALS (AINE)**

EX: ÀCID ACETILSALICÍLIC

- Fàrmacs només analgèsics
- Fàrmacs antiinflamatoris

OPIACIS

EX: MORFINA

- Fàrmacs antial·lèrgics

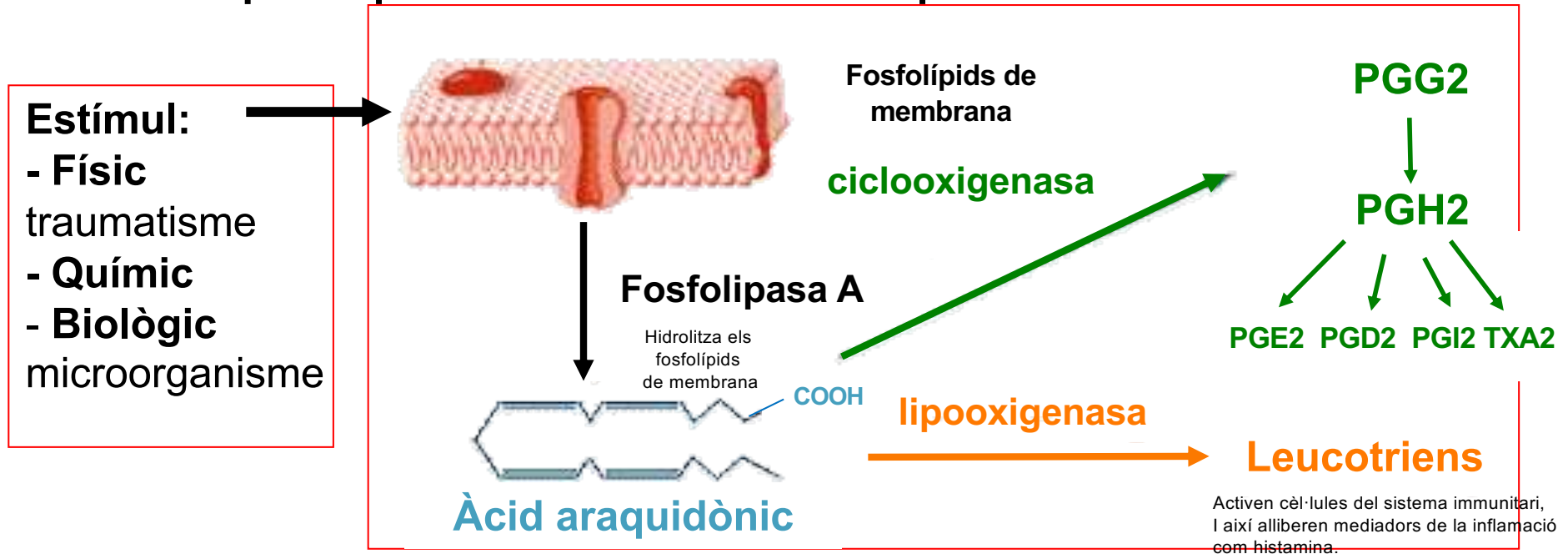
GLUCOCORTICOIDES

ANTIISTAMÍNICS

TEMA 5: ANTIINFLAMATORIS, ANALGÈSICS I ANTIAL·LÈRGICS

INFLAMACIÓ: Enrogiment, edema, calor i dolor.

Produeix una lesió tissular en la qual s'alliberen mediadors com citocines que al seu torn provoquen alliberament de fosfolipasa A2.



EFECTES DE PGs, TXAs i LCTs:

- Les PGs són potents vasodilatadors (per això produeixen enrogiment i augment del flux sanguini).

Potencien l'efecte d'histamina i bradicinina, cosa que augmenta la permeabilitat de les vènules (edemes) i a més sensibilitzen fibres aferents (les que van al SNC) del dolor.

La PGE té efecte pirogen, indueix l'aparició de febre (altera el centre de la T^a en l'hipotàlem).

- La PGI2 i PGD2 inhibeixen l'agregació plaquetària.

- Els TXAs estimulen l'agregació plaquetària i produeixen també vasoconstricció.

- Els leucotriens produeixen vasodilatació, excepte en la coronària i estimulen la proliferació i activació de cèl·lules del sistema immunitari com macròfags, limfòcits, monòcits, etc.

TEMA 5: ANTIINFLAMATORIS, ANALGÈSICS I ANTIAL·LÈRGICS

INFLAMACIÓ: Enrogiment, edema, calor i dolor

ALTRES EFECTES DE PGs:

Provoquen contracció de l'úter gràvid.

Segons el receptor sobre el qual actuen poden provocar contracció o relaxació del múscul llis bronquial i de l'aparell digestiu.

ANNEX: APLICACIONS CLÍNiques DE LES PGs

- Ginecològiques i obstètriques:

Per a finalitzar l'embaràs: Gemeprost o misoprostol.

Per la inducció del part: Dinoprostone o misoprostol.

Per l'hemorràgia postpart: Carboprost.

- **Digestives:** Per a prevenir l'úlcerà pèptica en pacients que prenen AINEs: Misoprostol.

- **Cardiovasculars:** Mantenir la permeabilitat del conducte arteriós fins a la correcció quirúrgica del defecte en nadons amb malformacions cardíques congènites: Alprostadil.

Inhibir l'agregació plaquetària: epoprostenol, sobretot quan l'heparina està contraindicada.

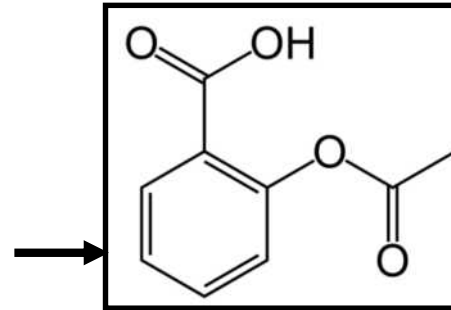
Hipertensió pulmonar primària: epoprostenol.

- **Oftalmològiques:** PIO elevada, glaucoma d'angle obert: **LATANOPROST**: Augmenta el drenatge d'humor aquós (vegeu tema 3).

CLASSIFICACIÓ AINEs

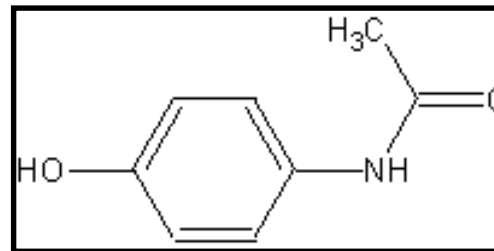
SALICILATS:

ÀCID ACETILSALICÍLIC (AAS)
DIFLUNISAL



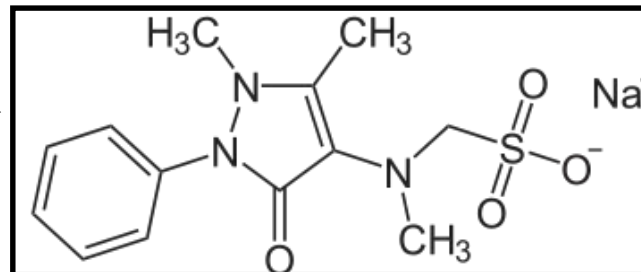
PARAAMINOFENOLS:

PARACETAMOL



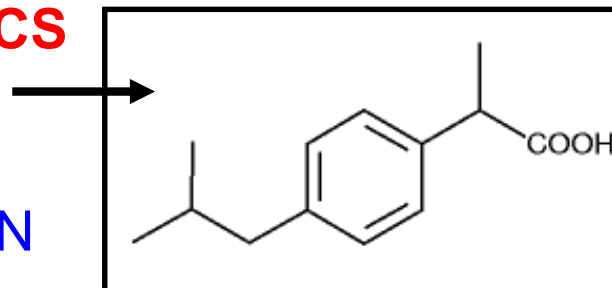
PIRAZOLONES:

METAMIZOL
(nolotil®)



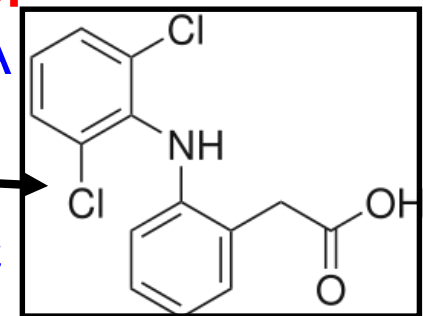
ÀCIDS PROPIÒNICS

IBUPROFÈN
NAPROXÈN
FLURBIPROFÈN



ÀCIDS ACÈTICS:

INDOMETACINA
KETOROLAC
DICLOFENAC
ACECLOFENAC



OXICAMS:

PIROXICAM
TENOXICAM

COXIB:

ETORICOXIB
CELECOXIB

MECANISME D'ACCIÓ dels AINEs

Comú: Inhibeixen la ciclooxigenasa (COX) dos isoenzims



Inhibició de la síntesi de prostaglandines (PGs) i tromboxans (TXAs)

- ACCIÓ ANALGÈSICA

- Dolor d'intensitat moderada.
- Variable entre AINEs.
- Efecte perifèric, en disminuir la producció de PGs, les quals sensibilitzen els nociceptors (terminacions nervioses del dolor), en presència de mediadors proinflamatoris com la bradixinina.
- També tenen efecte a nivell de la medul·la espinal, a on inhibeixen la síntesi de PGs, i això dificulta la transmissió nerviosa a través de les fibres aferents del dolor.

- ACCIÓ ANTIINFLAMATÒRIA

Per inhibició de COX2, però no disminueixen altres mediadors de la inflamació com la migració leucocitària o producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS).

- ACCIÓ ANTITÈRMICA O ANTIPIRÈTICA (per inhibició de PGs).

- ACCIÓ ANTIAGREGANT PLAQUETÀRIA (per inhibició de TXAs).

Per inhibició de COX1.

USOS TERAPÈUTICS DELS AINEs

DOLOR LLEU O MODERAT

Cefalees

Artràlgies i miàlgies

Dismenorrea

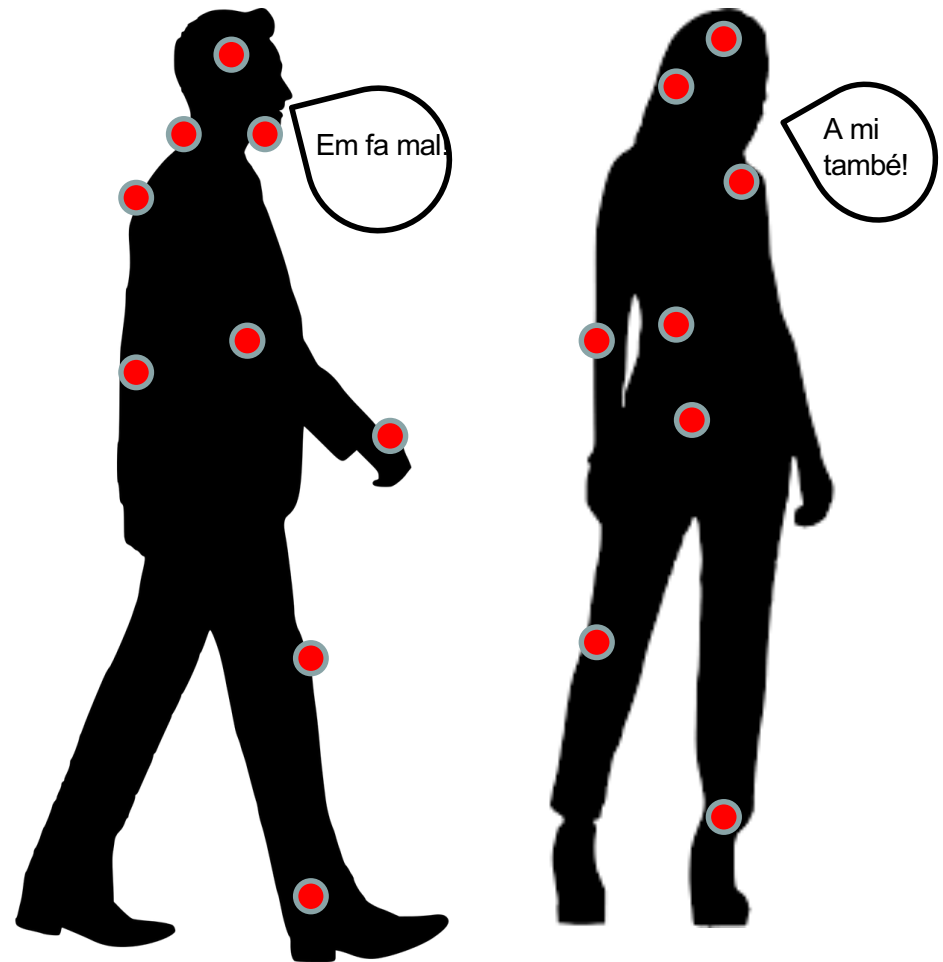
Otitis

Flegmons

Traumatismes lleus

Dolor postquirúrgic lleu

Dolor còlic



USOS TERAPÈUTICS DELS AINEs

A NIVELL OCULAR

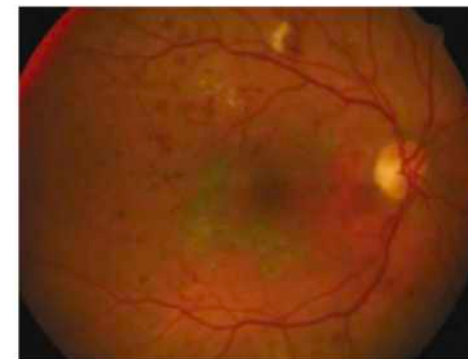
- VIA TÒPICA OFTÀLMICA (COL·LIRI): **DICLOFENAC, KETOROLAC, BROMFENAC, NEPAFENAC**

- 1.Tractament postoperatori de la inflamació del segment anterior de l'ull.
- 2.Tractament d'inhibició de la miosi pre- i postoperatòria de cataractes. **Important**
- 3.Tractament simptomàtic de les conjuntivitis cròniques no infeccioses.
- 4.Tractament de la inflamació ocular, del dolor ocular i de la fotofòbia després de queratectomia fotorefractiva (PRK) amb làser excímer i de queratectomia radial (RK).

- VIA ORAL o PARENTERAL: inflamacions del segment posterior



Escleritis difusa



Edema macular quístic

Torrón-Fernández-Blanco *et al.*
Arch Soc Esp Oftalmol, 81, 3, 2006

RAM EN ÚS ORAL I PARENTERAL DELS AINEs

•RAM a nivell renal

Depenen de la duració i dosi i també si hi ha malaltia renal prèvia. Especial cura en infants i ancians.

Retenció de sodi

Edemes, HTA

Nefropatia intersticial

Aquests RAM es produeixen perquè inhibeixen la síntesi de PGs E i I, implicades en el manteniment de l'hemodinàmica renal

•RAM a nivell gastrointestinal (ús oral)

Dispèpsia, pirosi, gastritis.

Lesions de la mucosa gàstrica.

Major prevalença en els majors de 60 anys.

Es potencia amb el tractament amb corticoides.

Tots poden produir aquest efecte (excepte paracetamol: precaució IH)

Aquests RAM es produeixen perquè els AINEs inhibeixen Cox-1 gàstrica, responsable de la síntesi de PGs que inhibeixen la secreció d'àcids i protegeixen la mucosa gàstrica.

Tractament: **Omeprazole**

Profilaxi: **Misoprostol (anàleg de PGs)**

TEMA 5: ANTIINFLAMATORIS: AINEs

- **RAM a nivell ocular** (continuació de l'anterior diapositiva)

Alteracions visuals com visió borrosa o doble, conjuntivitis, sequetat, irritació o unflor d'ulls, dolor ocular, hemorràgia retinal.

RAM EN ÚS TÒPIC OFTÀLMIC dels AINEs

Poden augmentar PIO, per augment de la permeabilitat de l'epiteli ciliar, però en general són lleus: cremor, hiperèmia, dolor ocular, irritació ocular, fotosensibilitat.

CONTRAINDICACIONS EN ÚS ORAL O PARENTERAL dels AINEs

Depèn:

- Ibuprofèn i altres com AAS: contraindicat en embaràs, lactància, al·lèrgia, IR. Úlcera gàstrica, IC severa, asma, rinitis aguda, IH severa.
- Paracetamol és "permès" en embaràs i lactància. A més no dona tants problemes gàstrics. Molta precaució en cas d'IH

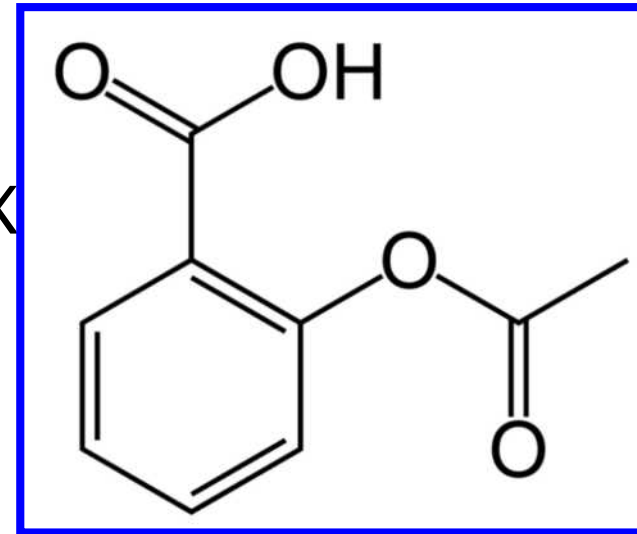
CONTRAINDICACIONS EN ÚS TÒPIC OFTÀLMIC dels AINEs

Contraindicat en al·lèrgia, asma per AAS, rinitis aguda, queratitis herpètica. No s'han d'usar lents de contacte durant el tractament. En embaràs i lactància cal valorar beneficis-riscs, però no es recomanen per si se'n produeix absorció sistèmica.

ALGUNS AINEs IMPORTANTS

AAS

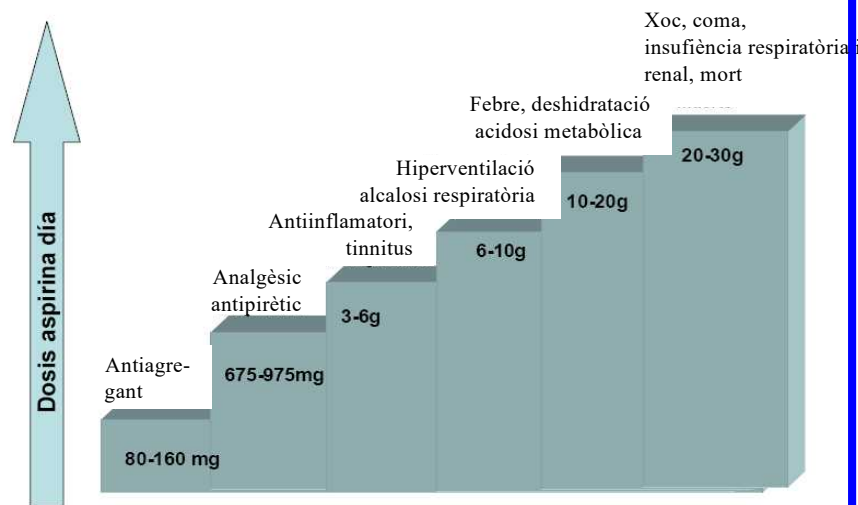
Inhibeix les dues isoformes de COX
Efecte màxim amb 1,2 g
Duració de l'efecte: 5 h
Dosi màxima diària: 4 g
Dosi habitual: 500 mg/6 h



AAS EN TRASTORNS NO INFLAMATORIS

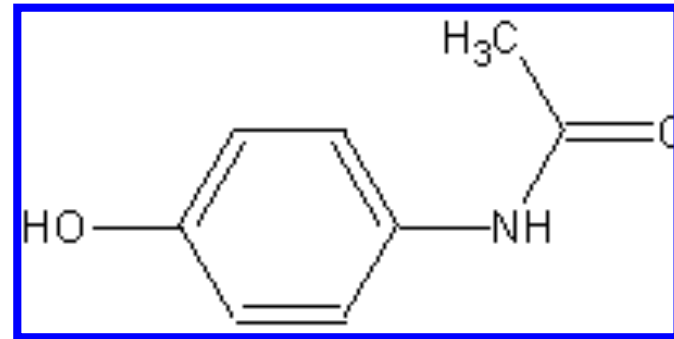
- **Problemes cardiovasculars:** per la seua acció antiagregant plaquetària a dosis baixes (Adiro®).
- **Càncer de còlon i recte:**
- AAS (i els inhibidors de COX-2)

Relació entre la dosi d'AAS/dia i efectes farmacològics i tòxics



ALGUNS AINEs IMPORTANTS

PARACETAMOL (acetaminofèn)



Analgèsic més utilitzat.

Mecanisme d'acció no aclarat (COX-3?).

SENSE efecte antiinflamatori.

Antipirètic de primera elecció (grip).

NO produeix intolerància gàstrica.

NO té efecte antiagregant.

No sol produir moltes al·lèrgies.

Produeix dany hepàtic a dosis elevades (> 10 g), irreversible.

Dosi habitual 650 mg/4 h.

Dosi màxima 4 g/dia.

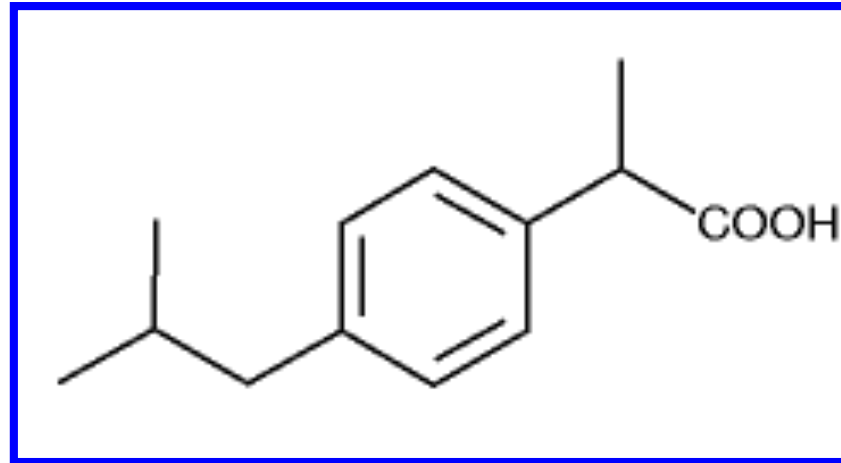
ALGUNS AINEs IMPORTANTS

IBUPROFÈN

Antipirètic

Analgèsic

Antiinflamatori



Bona absorció oral.

Menys incidència d'alteracions gastrointestinals que AAS.

Molt útil en malalties reumàtiques i dismenorrea.

Dosi habitual: 400 mg/4-8 h

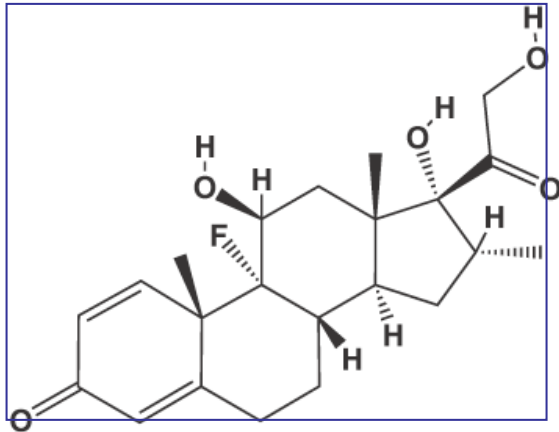
Dosi màxima: 2,4 g/dia

ASSOCIACIONS

- **AINE + AINE**, no ha d'utilitzar-se
- **AINE + Opiaci menor** (codeïna)
 - Augment de l'analgèsia.
 - Reaccions adverses de codeïna: mareig, vertigen, estrenyiment, son (depressors del SNC).
- **AINE + cafeïna**
 - No augmenta l'analgèsia, però sí la sensació de benestar.
- **AINE + sedant (ex. antihistamínic)**
 - La sedació altera la resposta del malalt al dolor.
 - En augmentar la dosis del sedant, pot augmentar la sedació i no l'analgèsia.
- **AINE + agonista-adrenèrgic + antihistamínic**
 - Fàrmacs anticatarrals.
 - Eficàcia discutible.
 - Perill de sumació d'efectes secundaris.

ESTEROIDES ANTIINFLAMATORIS: GLUCOCORTICOIDES

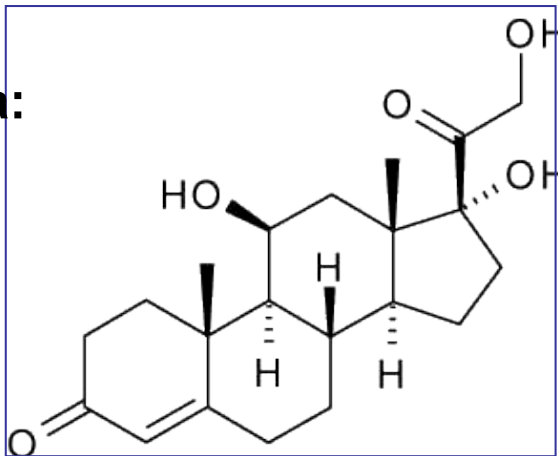
Potència
Elevada:



DEXAMETASONA. Usos:

- Processos inflamatoris no infecciosos de conjuntiva palpebral i bulbar, còrnia i segment anterior de l'ull.
- Conjuntivitis primaverall i al·lèrgica, epiescleritis, escleritis, iritis, ciclitis i iridociclitis.

Potència
intermèdia:

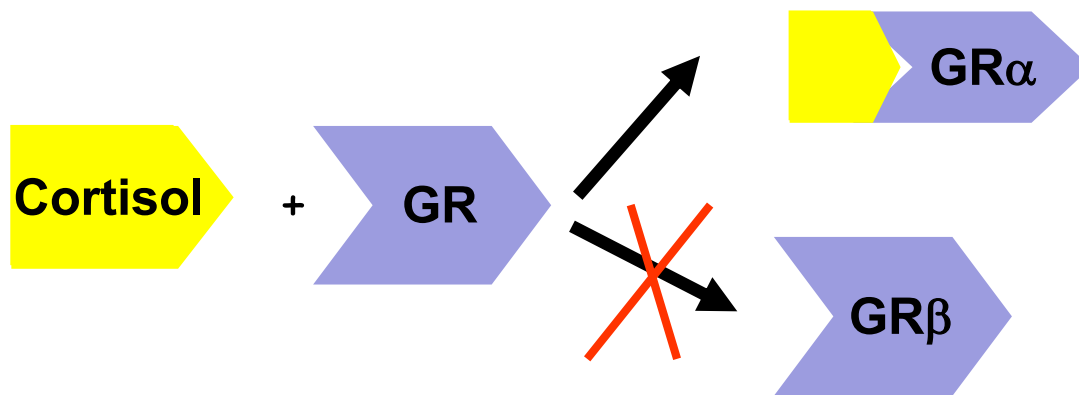


← **HIDROCORTISONA (CORTISOL),
FLUOROMETOLONA,
PREDNISOLONA,
ACETÒNID DE TRIAMCINOLONA**

Aquest últim només s'usa per a la visualització durant la vitrectomia (ús diagnòstic).

MECANISME D'ACCIÓ DE GLUCOCORTICOIDES

Els GCC s'uneixen a receptors específics intracel·lulars $GR\alpha$, els quals, després d'unir-se a GCC es dimeritzen i migren al nucli cel·lular, a on interaccionen amb l'ADN, i així modifiquen la transcripció genètica i indueixen la síntesi d'algunes proteïnes i n'inhibeixen altres. Aquest fet provocarà efectes metabòlics, antiinflamatoris i immunodepressors.



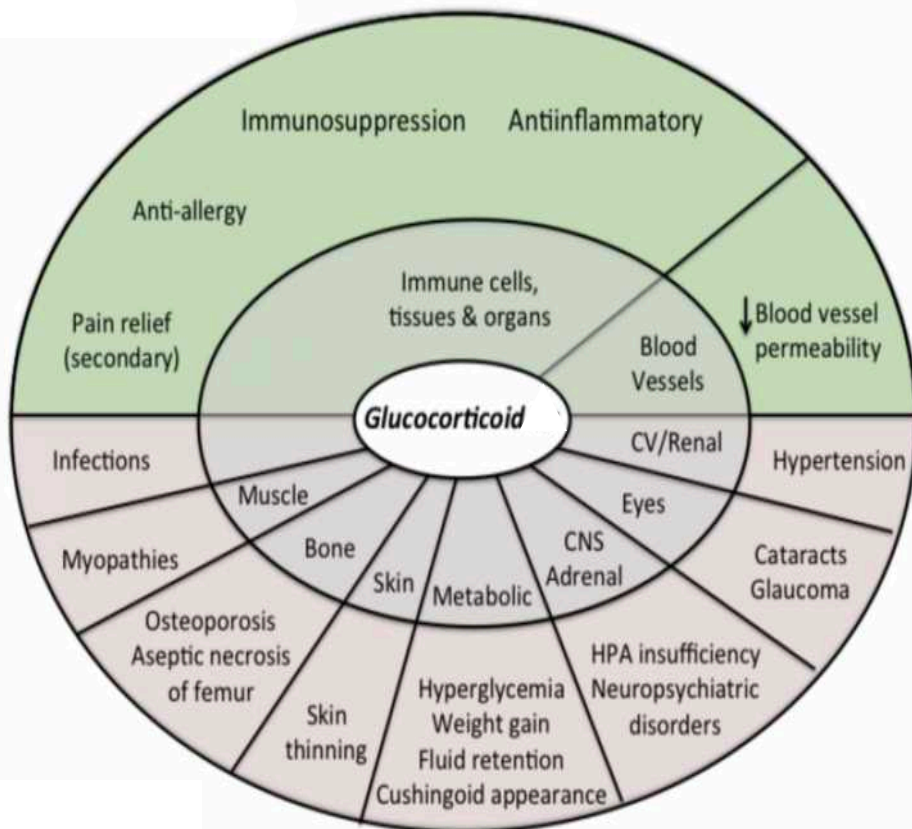
Així doncs, inhibeixen la transcripció dels gens de la COX-2 i citocines i altres mediadors de la inflamació. Això suposa que:

- Aconsegueixen disminuir la producció de citocines com interleucines, factor de necrosi tumoral, factor estimulador de granulòcits i macròfags, disminueixen la síntesi d'immunoglobulina G.
- Augmenten l'alliberament de factors antiinflamatoris.

ACCIONS FARMACOLÒGIQUES DE GLUCOCORTICOIDES

Efectes terapèutics desitjats

- **ANTIINFLAMATÒRIA**, tant en:
Inflamació aguda: disminució de l'arribada i activitat dels leucòcits.
Inflamació crònica: disminució de l'activitat de les cèl·lules mononuclears (limfòcits, monòcits, macròfags), formació de nous vasos sanguinis (angiogènia), etc.

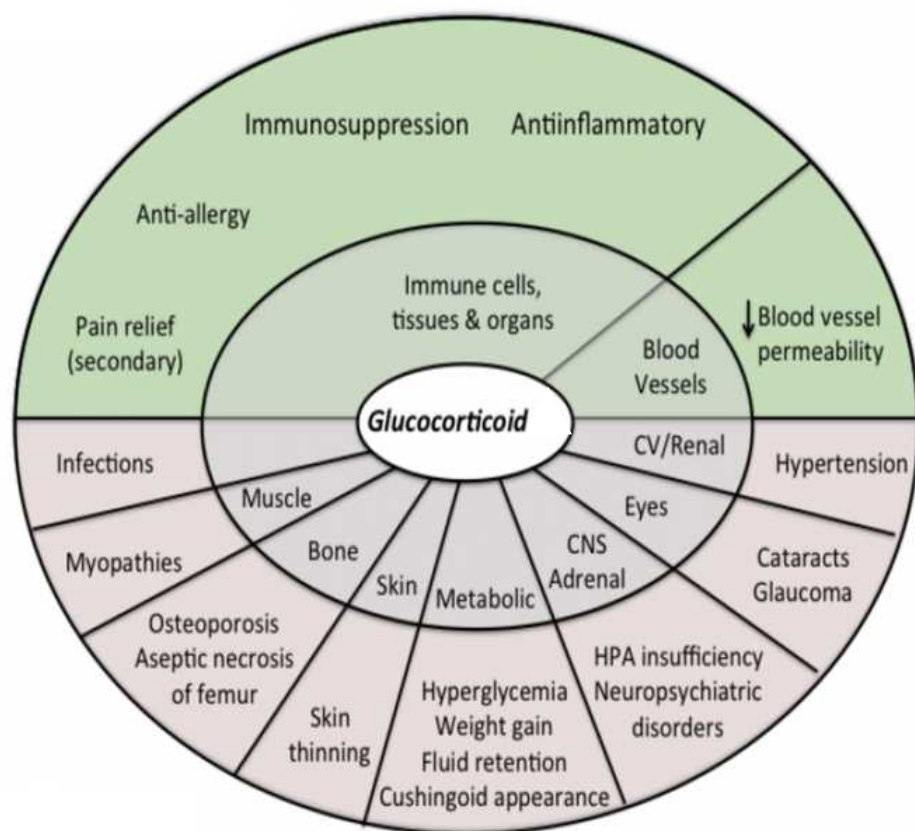


Reaccions adverses

- **IMMUNOSUPRESSORA**
 En general, inhibeixen més la immunitat cel·lular (limfòcits T) que la humoral (immunoglobulines, anticossos, limfòcits de memòria).

ACCIONS FARMACOLÒGIQUES DE GLUCOCORTICOIDES (continuació)

Efectes terapèutics desitjats



Reaccions adverses

- **ACCIONS METABÒLIQUES:**

Disminueixen la captació i utilització de

glucosa i augment de gliconeogènesi: tendència a hiperglucèmia (diabetis): Augment de l'apetit.

Augment del catabolisme de proteïnes i disminució del seu anabolisme.

Mobilització de greixos, augment en sang i redistribució atípica.

- **ACCIONS REGULADORES:**

Disminució de l'alliberament de GCC endògens.

Disminució de l'activitat de osteoblasts i augment dels osteoclasts.

Disminució de la vasodilatació i l'exsudació de líquids (antiedema).

Disminució de fibroblasts i menor producció de col·lagen.

USOS TERAPÈUTICS DE GLUCOCORTICOIDES (via oral o parenteral)

- Teràpia hormonal substitutiva en persones amb insuficiència suprarenal (malaltia d'Addison).
- Al·lèrgies greus (xoc anafilàctic).
- Malalties amb component autoimmunitari i antiinflamatori (malalties reumàtiques, lupus, pèmfig, inflammatòria intestinal).
- Malalties respiratòries (asma i MPOC).
- Malalties dermatològiques (èczemes, dermatitis, etc., però se sol usar via tòpica, en cremes o pomades), rinitis.
- Trasplantaments.
- Neoplàsies.
- **Malalties oculars!!!! (segment posterior)**

USOS TERAPÈUTICS OCULARS DE GLUCOCORTICOIDES

- Malalties inflammatòries del segment anterior (uveïtis).
- Conjuntivitis i blefaritis al·lèrgiques rebels que no responen a tractaments habituals.

- Profilaxi i tractament de la inflamació postoperatòria.

- Normalment via tòpica oftàlmica, **col·liri** o **pomada oftàlmica**: **DEXAMETASONA** (potència elevada).

- També en **implant intravitri**: **OZURDEX®** (tema 1.3), inflamació del segment posterior.

Altres de potència intermèdia: **HIDROCORTISONA**, **FLUOROMETOLONA**, **PREDNISOLONA** (aquestes dues últimes només són comercialitzades en forma de col·liri).

TEMA 5: GLUCOCORTICOIDES

RAM EN ÚS ORAL O PARENTERAL DE GLUCOCORTICOIDES

Immunosupressió

- Infeccions.
- Supressió de la secreció hormonal endògena.
- Insuficiència suprarenal aguda (escorça suprarenal)
(La retirada del fàrmac ha de ser progressiva, per a evitar una insuficiència suprarenal, 2 mesos).

Efectes metabòlics

- Hiperglucèmia, diabetis.
- Redistribució de greix, augment de pes.
- Debilitat muscular, cansament, pèrdua massa múscul.

Renal i cardiovascular

- Hipertensió, edemes, hipocalèmia.

Metabolisme ossi

- Retard del creixement, osteoporosi.

Pell

- Atròfia cutània, mala cicatrització.

SNC

- Alteracions psíquiques.

Digestiu

- Úlcera péptica.

Ocular

- **Augment de la pressió intraocular, cataractes.**



Modificat de Baxter JD, Rousseau GG.
Monogr Endocrinol 12, 1-24, 1979

RAM EN ÚS TÒPIC OFTÀLMIC DE GLUCOCORTICOIDES

Cremor, llagimeig, **augment de PIO en persones predisposades i en diabètics, cataracta subcapsular posterior** (sobretot en diabètics) i **retard de la cicatrització**. Pot empitjorar els glaucomes crònics primaris d'angle obert. En cas d'aprimament de la còrnia i/o escleròtica es poden produir **perforacions**. L'ús prolongat pot suprimir la resposta immunològica, la qual cosa predisposa a **infeccions oculars secundàries** (infeccions fúngiques, víriques). Molta precaució amb malalts amb antecedents per herpes simple ocular (recaigudes).

CONTRAINDICACIONS DE L'ÚS ORAL O PARENTERAL DE GLUCOCORTICOIDES

Pacients amb úlceres gastrointestinals, amb trastorns psíquics, amb glaucoma d'angle obert o tancat, queratitis herpètica, micosis sistèmiques, malalties virals (varicel·la, herpes simple), tuberculosi, 8 setmanes abans i 2 després de vacunes. Precaució amb pacients amb IH, IR, IC, diabetis, osteoporosi, epilèpsia.

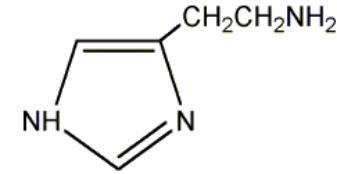
CONTRAINDICACIONS DE L'ÚS TÒPIC OFTÀLMIC DE GLUCOCORTICOIDES

Al·lèrgia. **Infecció vírica de la còrnia i conjuntiva, queratitis herpètica, varicel·la, infeccions fúngiques oculars**, tuberculosi ocular. **Precaució extrema en glaucoma**. Precaució en l'ús durant l'embaràs, lactància i menors de dos anys.

TEMA 5. FÀRMACS ANTIAL·LÈRGICS (NO ESTEROIDALS): ANTI·HISTAMÍNICS

NOTA DE FISIOPATOLOGIA:

- La histamina és una amina bàsica, emmagatzemada en grànuls en els mastòcits i els basòfils, que se secreta mitjançant exocitosi en els processos inflamatoris i al·lèrgics.
- L'estímul que pot desencadenar aquesta exocitosi (desgranulació) pot ser quan un antigen (p. ex. pol·len) interacciona amb una immunoglobulina E o quan mediadors de la inflamació interactuen amb receptors de membrana específics.
- La histamina duu a terme la seua acció quan activa receptors H1, H2, H3 de cèl·lules diana.
- Les principals accions de la histamina en els éssers humans són: estimulació de la secreció gàstrica (H2), contracció de la major part de la musculatura llisa, excepte la vascular (H1), estimulació cardíaca (H2), vasodilatació (H1), augment de la permeabilitat vascular (H1).

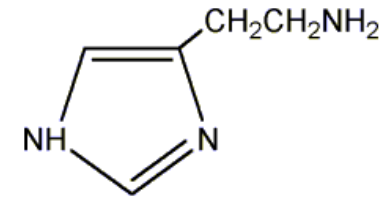


Histamina

TEMA 5: ANTIHISTAMÍNICS

NOTA DE FISIOPATOLOGIA:

- La histamina es troba en els mastòcits i basòfils de la majoria de teixits de l'organisme, però és present en concentracions elevades en els pulmons, la pell i sobretot en l'aparell digestiu.



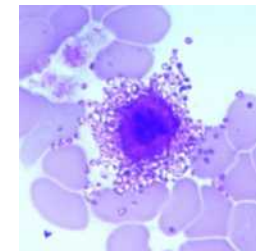
Histamina

Les principals funcions fisiopatològiques de la histamina són:

- Estimulador de la secreció àcida gàstrica (mitjançant estimulació de R-H2).
- Mediator de les reaccions d'hipersensibilitat com la urticària i la pol·linosi (mitjançant estimulació de R-H1 i desgranulació de mastòcits).

• **La histamina desenvolupa una funció molt important en les reaccions d'hipersensibilitat com rinitis al·lèrgica, conjuntivitis al·lèrgica i la urticària.** En canvi, no en té molta implicació en la resposta inflamatòria aguda, on altres mediadors estan molt més involucrats.

- La histamina és també un neurotransmissor en el SNC.



S'observa desgranulació dels mastòcits o cèl·lules encebades.

Imatge de webstagram.one

TEMA 5: ANTIHISTAMÍNICS

MECANISME D'ACCIÓ D'ANTIHISTAMÍNICS

- Els antihistamínics s'uneixen als receptors H1, H2, H3 de cèl·lules diana i els bloquegen. Altres també inhibeixen la desgranulació (exocitosi) de mastòcits i així impedeixen l'alliberament d'histamina.
- Els antagonistes dels R-H1 tenen una important utilitat clínica per a contrarestar els efectes de la hipersensibilitat tipus I associada a la conjuntivitis i rinitis al·lèrgica. No tenen quasi valor terapèutic en el broncoespasme (asma).
- Molts dels antagonistes dels R-H1 també tenen activitat antimuscarínica (s'uneixen a R-muscarínics i els bloquegen). Antimuscarínic equival a dir antagonista d'acetilcolina o parasimpaticolític.
- També alguns antihistamínics tenen efectes importants a nivell del SNC i per això produeixen una important sedació (p. ex. difenhidramina). Alguns són antiemètics i s'utilitzen per a prevenir la cinetosi (p. ex. prometazina).
- Els antagonistes dels R-H2 bloquegen aquests receptors i impedeixen la secreció àcida gàstrica (ex: ranitidina).

TEMA 5: ANTIHISTAMÍNICS

CLASSIFICACIÓ D'ANTIHISTAMÍNICS D'INTERÈS OCULAR:

1. ANTIHISTAMÍNICS H₁

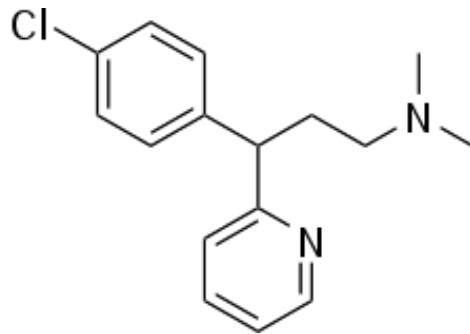
CLORFENAMINA

No en col·liris.

Suspès en gener 2017.

(Sí en antigripals com

Bisolgrip, Frenadol, Couldina,
Desenfriol, etc.)

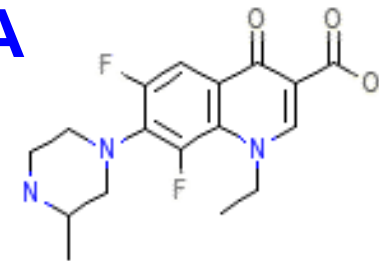


ANTAZOLINA

(associat amb nafazolina, un descongestiu agonista α_1 -adrenèrgic, veure annex d'aquest tema)

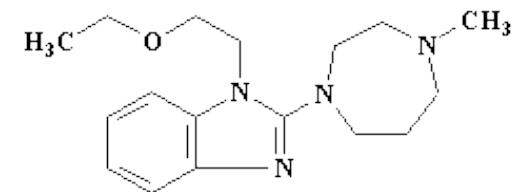
LEVOCABASTINA

(acció prolongada)



EMEDASTINA

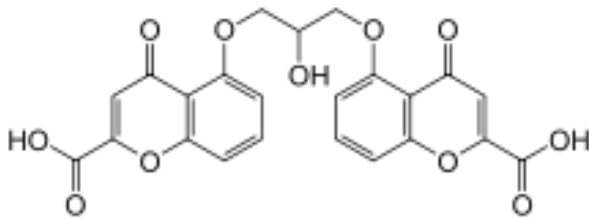
(acció ràpida)



CLASSIFICACIÓ (continuació):

2. INHIBIDORS DE LA DESGRANULACIÓ DE MASTÒCITS + ANTI H₁

CROMOGLICAT DISÒDIC



AZELASTINA, OLOPATADINA, EPINASTINA, NEDOCROMIL, KETOTIFÈN



Acció mixta: inhibeixen l'exocitosis d'histamina en mastòcits i eosinòfils i bloquegen els R-H₁.

TEMA 5: ANTIHISTAMÍNICS

USOS TERAPÈUTICS D'ANTIHISTAMÍNICS ANTIAL·LÈRGICS Via oral

- Rinitis al·lèrgica estacional i perenne, rinitis vasomotora, **conjuntivitis al·lèrgica**.
- Afecció al·lèrgica cutània no complicada lleu d'urticària i angioedema. Alleuja èczema al·lèrgic, dermatitis atòpica i de contacte, picadures d'insectes, dermografismes i reaccions medicamentoses.
- Alleujament simptomàtic i temporal de processos al·lèrgics causats per pol·len, animals domèstics, pols o altres agents.
- Eritema solar.
- Tractament de reacció anafilàctica junt amb adrenalina o altres mesures, després de controlar les manifestacions agudes.

USOS TERAPÈUTICS OCULARS D'ANTIHISTAMÍNICS ANTIAL·LÈRGICS

- Conjuntivitis al·lèrgica estacional.
- Conjuntivitis al·lèrgica perenne (6 setmanes de tractament màxim).
- Queratoconjuntivitis vernal.
- Conjuntivitis papil·lar gigant.



TAQUES DE HORNER-TRANTAS
Imatge de Qvisión,
Servei d'Oftalmologia
del Grup Hospitalari Vithas (Almeria)



PAPIL·LES
Clement Corral *et al.*
Pediatría Integral, XXII, 1, 2018

TEMA 5: ANTIHISTAMÍNICS

RAM DE L'ÚS ORAL D'ANTIHISTAMÍNICS

Sedació (a vegades s'usen pel seu efecte sedant). També produeixen altres RAM sobre el SNC com marejos, acúfens i fatiga. També accions antimuscaríniques, com xerostomia, visió borrosa, restrenyiment i retenció d'orina. **Poden produir midriasi (tema 2) i poden augmentar la PIO (tema 3)**

RAM EN ÚS TÒPIC OFTÀLMIC D'ANTIHISTAMÍNICS

Coentor, coïssor, dermatitis de contacte, blefaritis, visió borrosa, **erosió corneal, infiltrats corneals, midriasi i augment de PIO (tema 3)**, sequedat nasal, esternuts, sabor amarg. Si hi ha absorció sistèmica: somnolència, cefalees, taquicàrdia i en el cas d'emedastina pot produir malsons en infants.

CONTRAINDICACIONS DE L'ÚS ORAL D'ANTIHISTAMÍNICS

Alguns com terfenadina poden provocar arrítmies; és molt poc probable, però la probabilitat augmenta si es pren suc de pomelo o composts que inhibeixen el citocrom P450 a nivell intestinal. Precaució en hipertensió i IC. Val més no usar-los en embaràs ni lactància, ni en **glaucoma d'angle tancat i PIO elevada**. Hipertiroidisme, asma, IH greu. **NO S'HA DE CONDUIR.**

CONTRAINDICACIONS DE L'ÚS TÒPIC OFTÀLMIC D'ANTIHISTAMÍNICS

Són contraindicats en hipersensibilitat, embaràs, lactància i en menors de 12 anys (varia segons el F). **Contraindicats en glaucoma d'angle tancat. No s'han d'usar lents de contacte** (si se'n volen usar, cal esperar 15 minuts des de la instil·lació del col·liri), poden canviar el color de la lent.

ANNEX TEMA 5: FÀRMACS DESCONGESTIUS OCULARS

TRACTAMENT DE LA HIPERÈMIA OCULAR (ULLS ROJOS). Alleujament simptomàtic temporal de la congestió conjuntival a causa de: fum, vent, aigua clorada, llum, conjuntivitis al·lèrgica i altres agents irritants. **No s'han d'usar de manera prolongada, perquè tenen efecte rebot** (no més d'una setmana o ocasionalment).

P.A.: Agonistes α_1 -adrenèrgics del Sistema Nerviós Simpàtic. Produeixen vasoconstricció i descongestió.

FENILEFRINA (Visadron®) (midriàtic, veure tema 2, i també 3a tutoria, 4a pregunta)

NAFAZOLINA (Ojosbel®, a vegades amb antazolina, antiH1)

TETRIZOLINA (Vispring®)

OXIMETAZOLINA revocat gener 2019



Extractes naturals: NO COMERCIALITZATS A ESPANYA. *Euphrasia officinalis*; *Cochlearia officinalis*; *Pilocarpus jaborandi*; *Echinacea angustifolia*.

ANNEX TEMA 5: FÀRMACS DESCONGESTIUS OCULARS

RAM DELS AGONISTES α_1 -ADRENÈRGICS D'ÚS OCULAR

Cremor en la mucosa ocular, sequedat ocular, enrogiment de rebot (hiperèmia), visió borrosa, irritació conjuntival i **midriasi**. Si hi ha absorció sistèmica: taquicàrdia, mal de cap, tremolors, debilitat, sudoració i augment de la pressió sanguínia.

L'ús prolongat i freqüent pot produir la síndrome d'ull sec.

Retirar les lents de contacte abans de l'aplicació i esperar almenys 15 minuts abans de tornar a posar-se-les. Altera el color de les lents de contacte blanques.

CONTRAINDICACIONS

Hipersensibilitat, **pacients amb glaucoma i PIO elevada**, pacients amb malalties cardiovasculars greus, hipertensió, pacients amb feocromocitoma, hipertiroïdisme, diabetis, antidepressius (IMAO i tricíclics), infants menors de dos anys. No és convenient usar-los ni en l'embaràs ni en la lactància.

TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

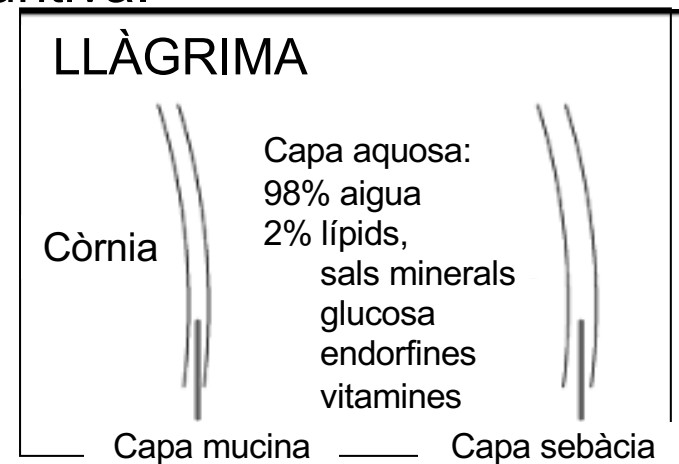
XEROFTÀLMIA

Els lubricants oculars s'utilitzen sobretot per a la **síndrome de l'ull sec** (xeroftàlmia), que es produeix per una insuficient lubricació ocular (insuficient o inadequada producció de llàgrimes o pèrdua excessiva).
Produeix irritació ocular, picor, malestar en els ulls, visió borrosa. Afecta una proporció important de la població.

La llàgrima en la superfície ocular té tres capes:



- Interna: capa de mucina, sobre còrnia i conjuntiva.
- Mitjana: capa aquosa, 99% de la llàgrima.
- Externa: capa sebàcia (lipídica).



M^a Carmen González Mas
Grau Òptica i Optometria

TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

- **Capa de mucina** (interior) és una capa mucosa. Aquesta mucositat és produïda per les glàndules conjuntivals. L'adhesivitat de la mucina prolonga el temps de permanència de la llàgrima en la superfície ocular i per tant retarda la seua eliminació pel parpelleig. També fa que la superfície corneal siga llisa i que les irregularitats per descamació de l'epiteli s'eliminen.
- **Capa aquosa**, formada per aigua. Producte de la secreció de les glàndules lacrimals (principal i accessòries).
- **Capa lipídica**, formada per lípids. Producte de la secreció de les glàndules de Meibomio, situades en les parpelles. Fa que l'evaporació de la llàgrima es produïska lentament.

TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

CAUSES DE XEROFTÀLMIA

- És més freqüent en edats avançades (el flux de llàgrimes normalment disminueix amb l'edat), durant l'embaràs i la postmenopausa.
- Diverses activitats realitzades durant períodes prolongats, com llegir, escriure o treballar davant la pantalla de l'ordinador contribueixen a deshidratar la pel·lícula lacrimal.
- L'aire condicionat, una calefacció forta, el vent, l'aire reciclat d'espais tancats, l'exposició solar, l'ús de lents de contacte, etc., afavoreixen l'aparició d'aquesta afecció.
- Els pacients sotmesos a cirurgia refractiva.
- La malaltia autoimmune coneguda com la síndrome de Sjögren, que es caracteritza per la inflamació i sequedat intensa de la boca, dels ulls i altres membranes mucoses.
- La síndrome de la parpella laxa, entropi, ectropi.
- Lagoftàlmia nocturna.
- Alguns medicaments com ansiolítics, antidepressius, antihistamínics, anticonceptius, descongestius oculars (fenilefrina, nafazolina, tetrizolina, tema 5), etc.



Afectacions Síndrome de Sjögren

TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

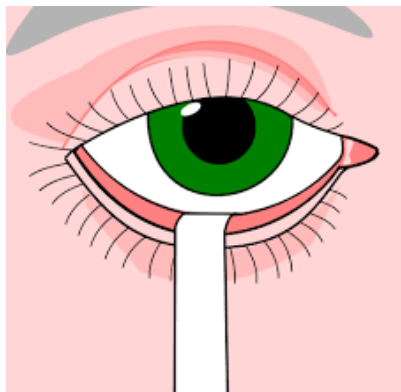
MILLORA: LUBRICANTS ARTIFICIALS O LLÀGRIMES ARTIFICIALS

Estan disponibles en diverses formes farmacèutiques:

Col·liris, gels, cremes, pomades i inserts oculars (inserts tema 1.3).

S'utilitzen també en trastorns de la conjuntiva, còrnia, després de qualsevol cirurgia ocular.

Són coadjuvants en el tractament farmacològic del glaucoma, PIO elevada o DMAE (el tractament d'aquestes malalties pot provocar ull sec).

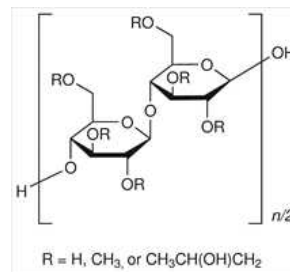


Test de Schirmer

TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

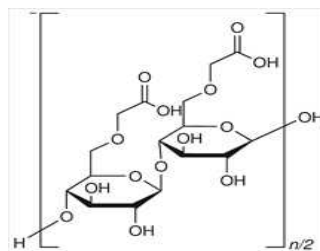
PRINCIPIS ACTIUS DE LES LLÀGRIMES ARTIFICIALS:

HIPROMEL·LOSA (COL·LIRI). Representa el tractament tradicional de la deficiència de llagrima (ex: Artific® , Acuolens®, Dacrolux®). Redueix la tensió superficial de la llàgrima i augmenta la seua viscositat. S'ha d'instil·lar amb freqüència (p. ex., cada hora) per a obtenir un alleujament adequat. És una hidroxipropilmetilcel·lulosa, un polímer semisintètic. A vegades, la mucina de la superfície ocular presenta anomalies, per la qual cosa pot resultar útil la combinació d'hipromel·losa amb un mucolític com l'acetilcisteïna. S'instil·len 1 o 2 gotes tantes vegades com siga necessari.



Quasi sempre es comercialitza en unidosi que no duen conservants (una vegada oberts s'han de tirar). Si el pacient necessita instil·lar altres col·liris, cal esperar 15 minuts des de la instil·lació de la llàgrima artificial.

CARMEL·LOSA (COL·LIRI, SOLUCIÓ) (Cellufresh®, Viscofresh®, Viskern®, Lagroben®), carboximetilcel·lulosa, augmenta la viscositat de la llàgrima.



TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

PRINCIPIS ACTIUS DE LES LLÀGRIMES ARTIFICIALS:

HALURONAT SÒDIC, augmenta l'estabilitat de la pel·lícula lacrimal fent-la més viscosa, augmenta la humectabilitat de la còrnia i redueix l'evaporació de les llàgrimes.

CARBÒMERS (GEL): Polímers sintètics de l'àcid acrílic d'elevat pes molecular, s'adhereixen fàcilment a la superfície ocular, ja que s'uneixen a l'aigua i formen una pel·lícula humectant i lubricant translúcida en la superfície de l'ull (Lacryvisc®).

PARAFINA LÍQUIDA, LANOLINA, LECITINA (POMADA): Per a lubricar la superfície ocular, sobretot en casos d'erosió de l'epiteli corneal. Poden ocasionar una alteració passatgera de la visió i el millor és aplicar-les abans de dormir; els usuaris de lents de contacte no han d'emprar-les. Són agents viscositzants.

POVIDONA (COL·LIRI) (Oculotect®). No s'ha de confondre amb **POVIDONA IODADA** (desinfectant).

CLORUR SÒDIC (COL·LIRI): en gotes al 0,9% (0.9 g/100 ml) es poden utilitzar per al llagrima deficient (Hidrathea®); els usuaris de lents de contacte l'utilitzen com a gotes reconfortants que, a més, faciliten la retirada de la lent. Per a la cirurgia intraocular s'utilitzen sistemàticament especialitats diferents de clorur sòdic al 0,9% i altres solucions d'irrigació.

ELEDOISINA (COL·LIRI). Estimula la secreció lacrimal. Revocat en febrer 2015.

ALCOHOL POLIVINÍLIC (COL·LIRI): augmenta la persistència de la pel·lícula lacrimal i resulta útil quan disminueix la mucina de la superfície ocular (Liquifresh®). Revocat febrer 2014.

TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

RAM

Visió borrosa (molta atenció en conduir), adhesivitat palpebral, hiperèmia, irritació ocular.

CONTRAINDICACIONS

Hipersensibilitat, no hi ha moltes dades de la seua utilització en l'embaràs i l'alletament (lactància), però en general no són contraindicats perquè **tenen baixa toxicitat**. Solen ser molècules molt grans, per la qual cosa no hi ha absorció sistèmica.

Povidona és millor no usar-la en l'embaràs ni la lactància.

Carbòmers no es recomanen per a infants.

TRACTAMENT PER VIA ORAL

PILOCARPINA (PARASIMPATICOMIMÈTIC= agonista Muscarínic M3 = agonista d'acetilcolina, vegeu temes 2 i 3)
Comprimits 5 mg.



TAPS LACRIMALS

S'utilitzen quan les llàgrimes artificials són insuficients per a tractar l'ull sec. Primer se'n posen de temporals (silicona) i després de permanents (polietilè). Normalment s'oclou només un conducte lacrimal per ull.



TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

La composició de les llàgrimes artificials és molt pareguda a la de les naturals. Aporten un tractament purament simptomàtic, ja que, com que no tracten la causa del problema, no curen l'ull sec.

CONSELLS BÀSICS NO FARMACOLÒGICS PER A EVITAR LA XEROFTÀLMIA

- Cal evitar l'exposició ocular directa als corrents d'aire, sobretot a l'aire condicionat i combatre els ambients excessivament secs (mitjançant l'ús de nebulitzadors o col·locar recipients amb aigua sobre els radiadors de la calefacció central). S'ha d'evitar l'ús prolongat de les lents de contacte i una prolongada exposició al sol, al vent i a la pols, que afavoreixen l'evaporació de les llàgrimes (cal usar ulleres de sol a l'exterior).
- Es recomana la ingesta abundant d'aigua o altres líquids (dos litres al dia) i, sobretot, respectar un temps adequat de descans ocular quan es passen moltes hores veient la televisió, mirant la pantalla de l'ordinador o treballant amb la vista. Cal no oblidar-se de **parpellejar sovint** quan es fan aquestes activitats (cal parpellejar 15 vegades mínim per minut quan s'està veient una pantalla).



TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

- Si s'ha d'estar treballant amb l'ordinador durant períodes prolongats, cal desviar la mirada del monitor durant aproximadament 15 segons cada hora i deixar que els ulls parpellegen lliurement, intentant mirar al lluny.
- Els ambients tancats i amb l'aire viciat també redueixen el nivell d'humectació de l'ull. Es pot utilitzar un filtre d'aire per a eliminar la pols i altres agents irritants de l'ull suspesos en l'aire.
- La humitat dels llocs tancats ha d'oscil·lar entre un 30 i un 50%. Si s'utilitzen sovint dispositius de control de la temperatura com un aire condicionat o un calefactor, es pot usar també un humidificador, que s'ha d'omplir amb aigua filtrada. L'aigua corrent dura pot generar una pols mineral que es transmetrà per l'aire i pot irritar els ulls.
- Quan es té molèsties per l'ull sec, és millor utilitzar les ulleres en lloc de les lents de contacte, ja que aquestes últimes afavoreixen l'evaporació de les llàgrimes.
- Si s'utilitza maquillatge, és millor que siga *waterproof* per a evitar que pugui entrar dins de l'ull. Quan s'utilitzi màscara de pestanyes, és preferible aplicar només en els extrems de les pestanyes superiors. La retenció d'humitat al voltant de la parpella inferior és molt important per al benestar general de l'ull. Si és possible, no s'ha d'aplicar gens de maquillatge en les pestanyes i la parpella inferior.
- La dieta s'ha de complementar amb aliments rics en àcids grassos Omega 3, entre els quals destaquen les anques i els peixos d'aigües fredes (salmó, verat), perquè ajuden a millorar la capa lipídica de la llàgrima. Consumir aliments rics en vitamina A, com els ous, també ajuda a millorar la qualitat de la llàgrima i a nodrir les parts de l'ull que retenen aigua (conjuntiva, còrnia), entre altres propietats.

TEMA 6: FÀRMACS LUBRICANTS DE LA SUPERFÍCIE OCULAR

ANNEX: CIANOCOBALAMINA o vitamina B12 (Isopto B₁₂®)

- S'utilitza en el tractament i la prevenció de les deficiències de vitamina B12, però és convenient identificar la causa exacta de la falta d'aquesta vitamina abans de començar la teràpia.
- A Espanya s'accepta l'ús de la vitamina B12 en les següents patologies: síndrome carencial de vitamina B12, com l'anèmia perniciosa, síndrome de malabsorció, enteritis regional, gastrectomia total o parcial i test de Schilling (prova en la qual s'administra vitamina B12 per via oral, radiomarcada amb cobalt radioactiu).
- **A nivell ocular interessa en els casos de fragilitat de l'epiteli corneal, erosions, ferides i úlceres corneals, que molt sovint estan associades a ulls secs. S'utilitza en forma de col·liris al 0,05%.**

TEMA 7. ANESTÈSICS LOCALS



1. Introducció: Concepte
2. Estructura química i classificació:
 - Èsters
 - Amides
3. Farmacocinètica
4. Mecanisme d'acció: canals de Na^+
5. Efectes farmacològics
6. Ús en oftalmologia
7. RAM
8. Associacions
9. Utilitat terapèutica: Tipus d'anestèsia local
10. Annex: TBA



M^a Carmen González Mas
Grau Òptica i Optometria

TEMA 7. ANESTÈSICS LOCALS

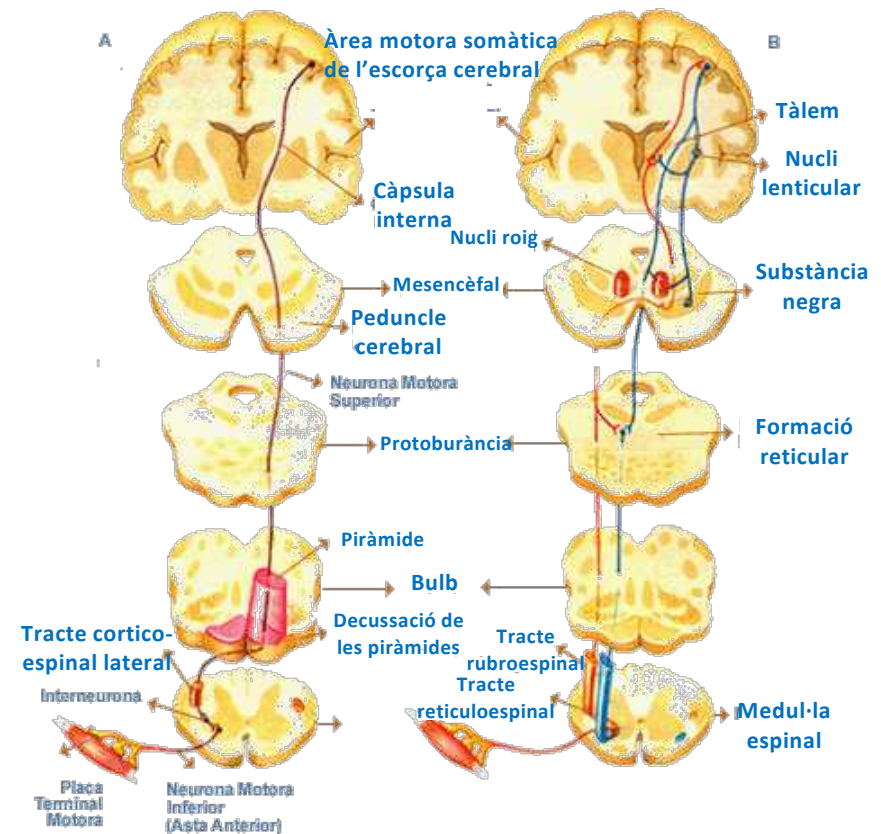
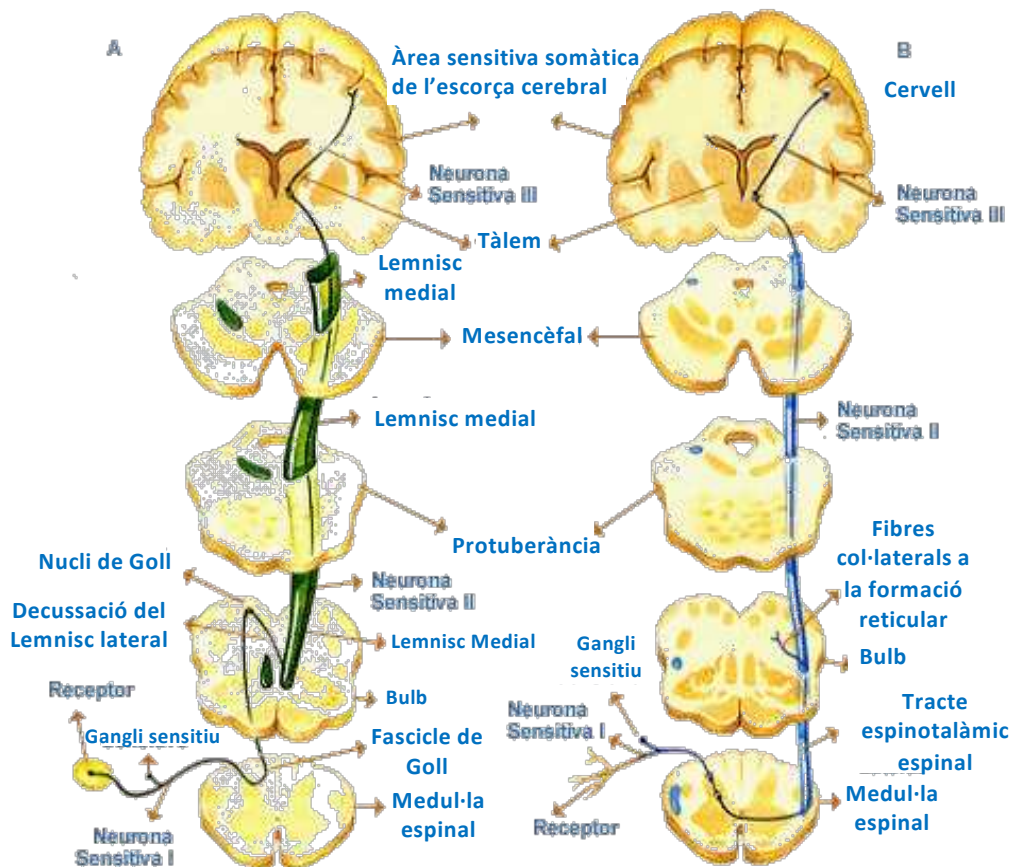
ANESTÈSICS LOCALS: Fàrmacs que produeixen la pèrdua reversible de la sensibilitat en una zona del cos, sense afectar la consciència.

Bloquegen la conducció dels impulsos sensorials aferents al SNC només en la zona o teixit on accedeix el fàrmac.

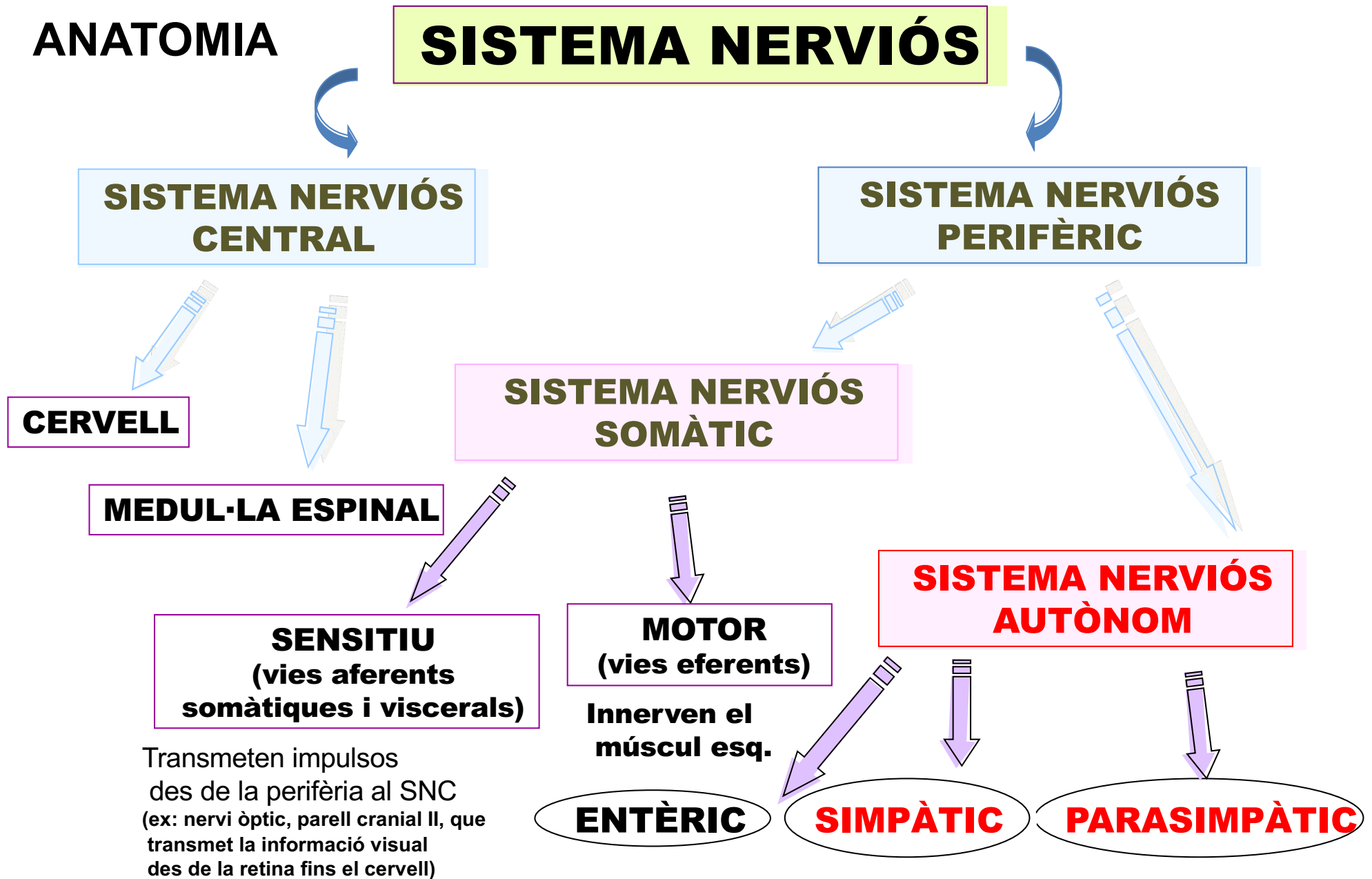
A dosis altes bloquegen també els impulsos eferents (motors).

AFERENTS (SENSORIALS)

EFERENTS (MOTORS)

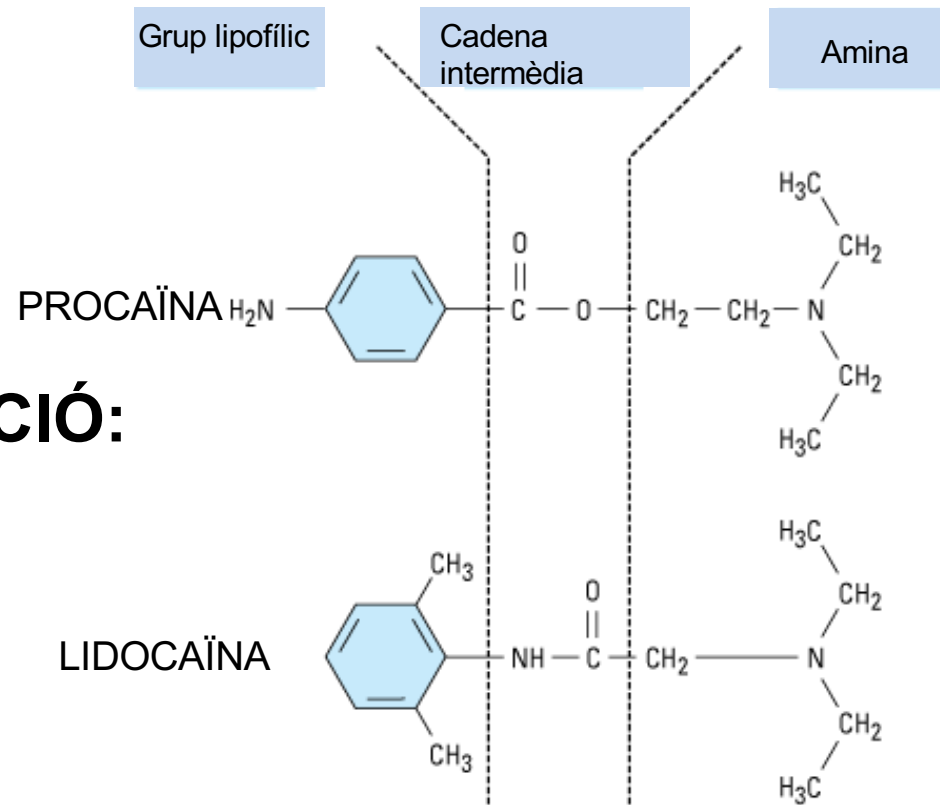


NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS (tema 2)



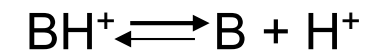
2. ESTRUCTURA GENERAL DELS ANESTÈSICS LOCALS

CLASSIFICACIÓ:
ÈSTERS
AMIDES



CONSTEN
 D'UNA PART
AROMÀTICA
 UNIDA PER
 ENLLAÇ ÈSTER
O AMIDA A UNA
CADENA
LATERAL
BÀSICA.

SÓN BASES
 DÈBILS,
 pK_a : 8-9 (tema 1.2)


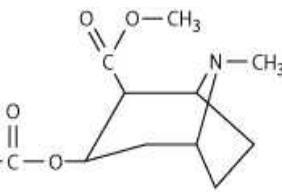

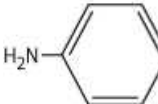
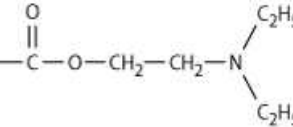

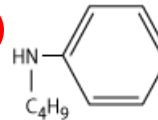
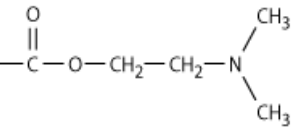

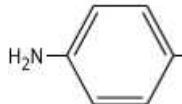
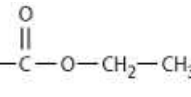


Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition:
<http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

2. CLASSIFICACIÓ DELS ANESTÈSICS LOCALS

ÈSTERS

	Grup Lipofílic	Cadena intermèdia	Substituents Amina	Potència (Procaina = 1)	Duració de l'acció
ÈSTERS COCAÏNA No té utilitat farmacològica Causa addicció				2	Mltjana
PROCAÏNA injectable				1	Curta
TETRAÇAÏNA Col·liri				16	Llarga
BENZOÇAÏNA Comprimits, gels					Ús superficial

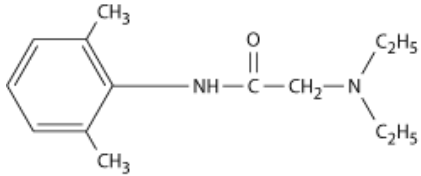
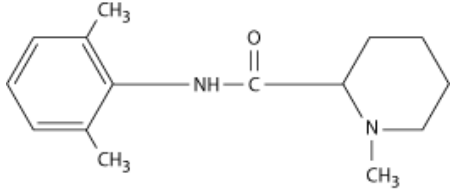
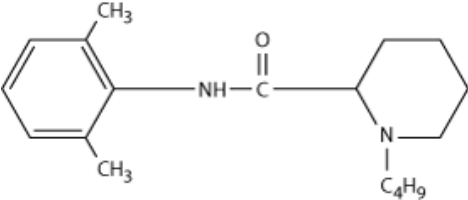
OXIBUPROCAÏNA (curta duració, col·liri)

CLOROPROCAÏNA (injectable)

- Oxibuprocaïna es comercialitza únicament junt amb fluoresceïna o tetracaïna (sempre en col·liri)
- Tetracaïna es comercialitza amb oxibuprocaïna o nafazolina, en cas de col·liri (hi ha gels, pomades, gotes de l'oïda, que també tenen tetracaïna).

2. CLASSIFICACIÓ DELS ANESTÈSICS LOCALS

AMIDES

	Grup Lipofílic	Cadena intermèdia	Substituents Amina	Potència (procaïna = 1)	Duració l'acció
AMIDES					
LIDOCAÏNA (Xylocaïna)				4	Mitjana
MEPIVACAÏNA (Carbocaïna, Isocaïna)				2	Mitjana
BUPIVACAÏNA (Marcaïna), LEVOBUPIVACAÏNA (Chirocaïna)				16	Llarga

Prilocaina, Articaina, Ropivacaïna, Levobupivacaïna

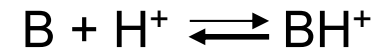
En solució injectable (anestèsia espinal, bucal, etc.).
A vegades s'associa a adrenalina o epinefrina per a exercir un efecte vasoconstrictor local i evitar la seua difusió.

3. FARMACOCINÈTICA DELS ANESTÈSICS LOCALS

➤ **ABSORCIÓ:** Com més liposoluble, millor s'absorbirà (travessen millor la beina de l'axó), més potència!!!

Més liposolubles: tetracaïna, bupivacaïna, levobupivacaïna. **Menys liposolubles:** procaïna.

Poden estar en forma no ionitzada o ionitzada. Els que tenen el caràcter bàsic més dèbil són els que estan sobretot en la forma no ionitzada.



Com més gran és el percentatge de forma no ionitzada de l'anestèsic al pH fisiològic, s'absorbeix millor (només la forma neutra s'absorbeix), pot arribar al SNC i ser tòxic.

DISTRIBUCIÓ: Àmplia després d'administració intravenosa. S'acumulen en teixit adipós.

Com més gran és % d'unió a PROTEÏNES: més DURACIÓ de l'efecte. Poden ser de duració curta (6%, 60-90 min), intermèdia (55-75%, 120-240 min) o llarga (80-95%, 180-600 min). La duració també depèn d'altres factors.

POTÈNCIA BAIXA I CURTA DURACIÓ: PROCAÏNA (èster)

POTÈNCIA I DURACIÓ INTERMÈDIA: LIDOCAÏNA (amida)

POTÈNCIA ALTA I DURACIÓ LLARGA: TETRACAÏNA (èster), BUPIVACAÏNA (amida)

➤ **METABOLITZACIÓ** (si hi ha absorció sistèmica)

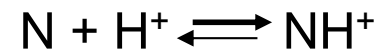
ÈSTERS: Ràpida per acció de colinesterases plasmàtiques i esterases hepàtiques

AMIDES: Fracció microsomal hepàtica citocrom P450: N-desalquilació i hidròlisi

➤ **EXCRECIÓ**

RENAL dels metabòlits hidrosolubles.

Acidificació de l'orina afavoreix la ionització del grup amino



4. MECANISME D'ACCIÓ DELS ANESTÈSICS LOCALS

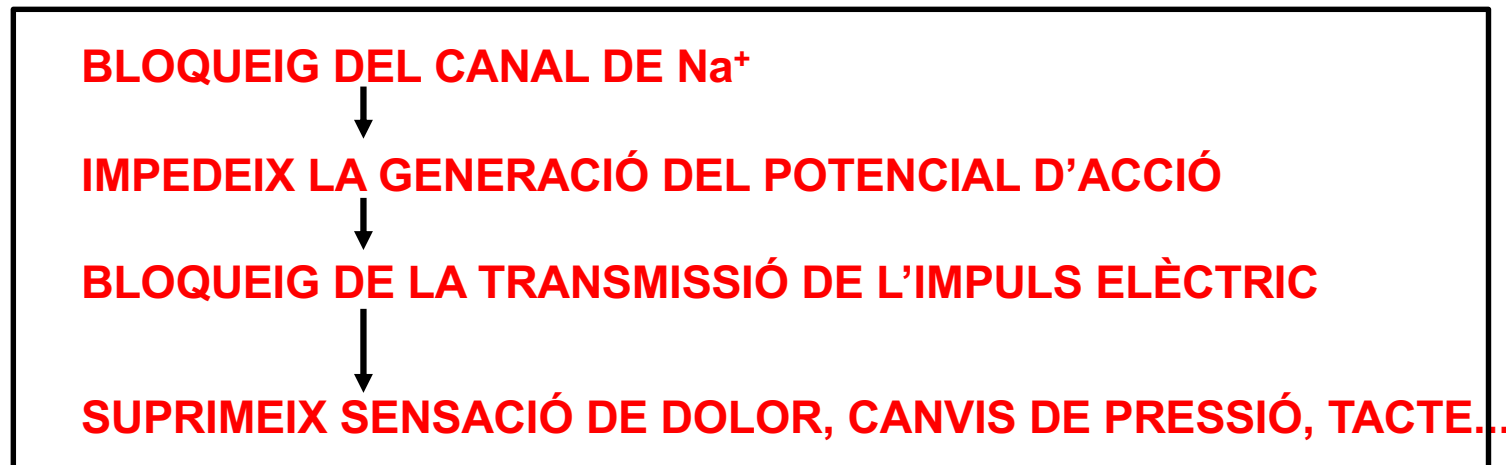
Nota de fisiopatologia:

DOLOR: Es genera per un estímul (mecànic, tèrmic o químic) que provoca canvis en el potencial de membrana de fibres nervioses nociceptives.

Potencial de membrana: Diferència de càrrega elèctrica entre l'interior i l'exterior de la cèl·lula, modulada per l'obertura i tancament de CANALS IÒNICS (Na^+ , K^+ , Cl^-). Normalment la cèl·lula en repòs té una càrrega - en el seu interior.

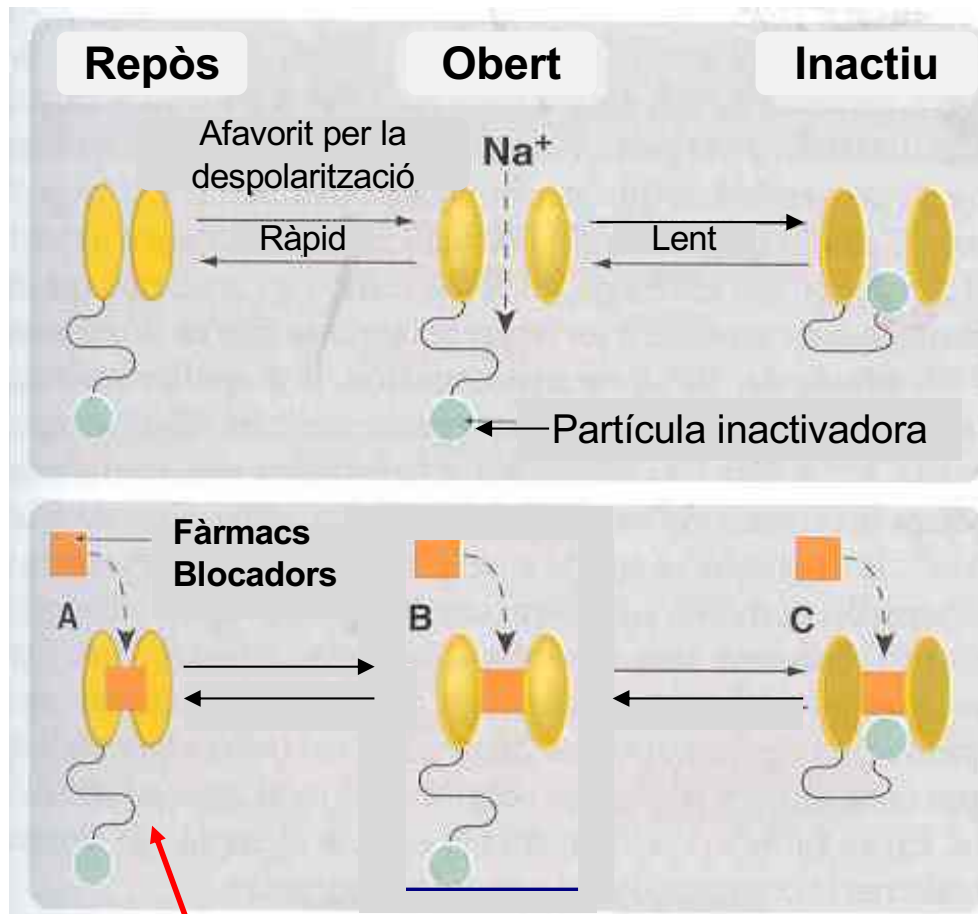
Aquests canvis de potencial de membrana (petites despolaritzacions) provoquen al seu torn l'obertura dels canals dependents de voltatge (Na^+): entren ions de Na^+ en la cèl·lula (es fa encara menys -: les membranes es despolaritzen molt més), i això genera un potencial d'acció que es transmet com un impuls elèctric per les fibres nervioses aferents fins al SNC.

ANESTÈSIC LOCAL



4. MECANISME D'ACCIÓ DELS ANESTÈSICS LOCALS

BLOQUEGEN ELS CANALS DE SODI DEPENDENTS DE VOLTATGE



Rang and Dale, 6a ed.

Els canals controlats per voltatge (Na^+ , K^+) poden existir en tres estats funcionals:

- **En repòs:** tancats, quan el potencial de repòs és normal.
- **Activats:** oberts a causa d'una despolarització breu.
- **Inactius:** bloquejats, per una part laxa de la regió intracel·lular del canal, que actua com una tanca.

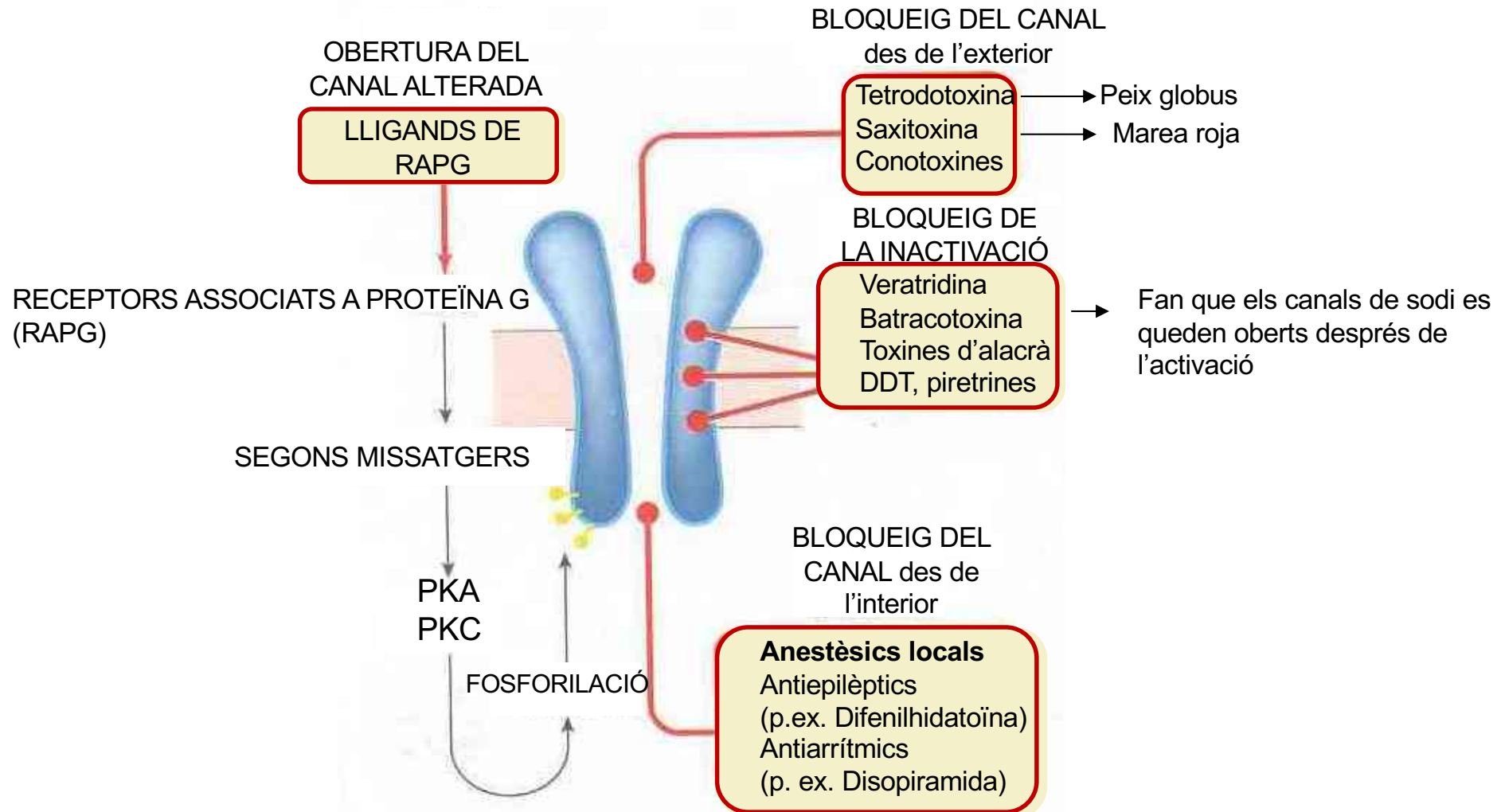
Una vegada passa el potencial d'acció molts canals de sodi queden inactius. Quan el potencial de membrana torna al seu valor de repòs, els canals inactius comencen a tornar a l'estat de repòs.

Quan els canals estan inactius es diu que la membrana cel·lular està en estat refractari.

Els **anestèsics locals** tenen preferència pel canal en l'estat en repòs (s'uneixen al canal, des de l'interior de l'axó, i el bloquegen) i augmenten la proporció de canals en aquest estat.

4. MECANISME D'ACCIÓ DELS ANESTÈSICS LOCALS

BLOQUEGEN ELS CANALS DE SODI DEPENDENTS DE VOLTATGE



TEMA 7. ANESTÈSICS LOCALS

4. MECANISME D'ACCIÓ DELS ANESTÈSICS LOCALS

Generalment, els anestèsics locals bloquegen primer les fibres més primes (les més lentes). Així progressivament es perd la sensibilitat al dolor, temperatura, propiocepció, tacte. A dosis altes, també es bloqueja la transmissió en nervis autònoms i motors.

CLASSIFICACIÓ I CARACTERÍSTIQUES DE LES FIBRES NERVILOSES

TIPUS DE FIBRA	DIÀMETRE	MIELINA	VELOCITAT CONDUCCIÓ (m/seg)	FUNCIÓ
A α	12-20	+++	70-120	Motora
A β	5-12	+++	30-70	Tacte-pressió
A γ	3-6	++	15-30	Propiocepció
A δ	2-5	++	12-30	Dolor-temperatura
B	<3	+	3-15	Vasoconstricció
C	0.3-1.3	-	0.5-2.3	Dolor-temperatura

Com més gran és el diàmetre de les fibres que componen el nervi, major és la velocitat de conducció.

5. EFECTES FARMACOLÒGICS

EFECTES LOCALS: només afecten el nervi on accedeix el F:

Efecte anestèsic a aquest nivell, pèrdua de sensibilitat.

És reversible (primer es perd sensibilitat al dolor, després a la temperatura i al tacte). La recuperació segueix l'ordre invers.

Poden haver-hi EFECTES SISTÈMICS si hi ha absorció: Afecta teixits excitable: SNC, sistema cardiovascular (antiarrítmic).

6. ÚS OFTÀLMIC

- Tonometria.
- Adaptació de lents de contacte.
- Eliminació de cossos estranys.
- Combinació amb altres fàrmacs (ex. antibiòtics + anestèsic).
- Intervencions quirúrgiques oftàlmiques.

Forma d'administració:

Via tòpica oftàlmica: Col·liris (tetracaïna o oxibuprocaïna). També injecció ocular.

Via sistèmica: Només i.v. local, realment no és via sistèmica:

Ús com antiarrítmic.

7. RAM ÚS OFTÀLMIC

Poca toxicitat si l'ús és adequat

OCULAR: Retarden la cicatrització.
Canvis morfològics de l'epiteli de la còrnia.
Al·lèrgies.

Si hi ha absorció sistèmica (molt poc freqüent a dosis normals):

- SNC: des de mareig fins a coma, parada respiratòria.
- S cardiovascular: hipotensió, disminució de la contractilitat del cor, arrítmies, taquicàrdia ventricular, parada cardíaca.

CONTRAINDICACIONS ÚS OFTÀLMIC

Hipersensibilitat

RAM ÚS SISTÈMIC (no és realment ús sistèmic)

Els mateixos que quan hi ha absorció sistèmica dels anestèsics locals, però més greu.

CONTRAINDICACIONS ÚS SISTÈMIC

Hipersensibilitat, problemes cardíacs i altres (molt complex).

8. ASSOCIACIONS

S'associen amb vasoconstrictors (p. ex. adrenalina també anomenada epinefrina: agonista α -adrenèrgic, sobretot α -1). Aquests vasoconstrictors eviten l'absorció sistèmica de l'anestèsic i prolonguen el seu efecte en la zona d'interès. Hi ha fàrmacs per a revertir l'efecte dels anestèsics: fentolamina, vasodilatador antagonista reversible α 1-adrenèrgic.

9. UTILITAT TERAPÈUTICA: TIPUS D'ANESTÈSIA

❖ ANESTÈSIA TÒPICA:

Pell i mucoses, sobre terminacions sensibles superficials.

❖ ANESTÈSIA D'INFILTRACIÓ:

Injecció en el teixit, difon a la zona i afecta les terminacions nervioses.

❖ ANESTÈSIA TRUNCAL (o truncular):

Injecció al costat d'un tronc nerviós: anestèsia els nervis que deriven d'aquest tronc. Per exemple: Plexe braquial: anestèsia de l'extremitat superior i muscle.

❖ ANESTÈSIA LOCAL INTRAVENOSA:

Anestèsia en la part distal d'un membre mitjançant una injecció intravenosa mentre la circulació es troba oclosa (torniquet).

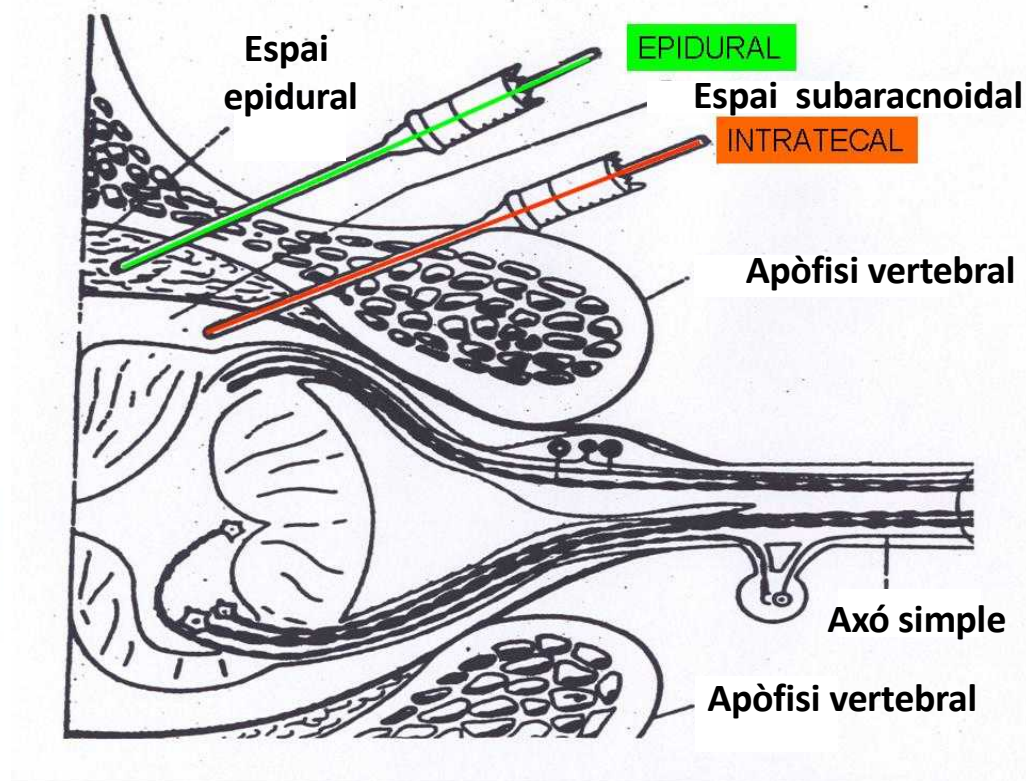
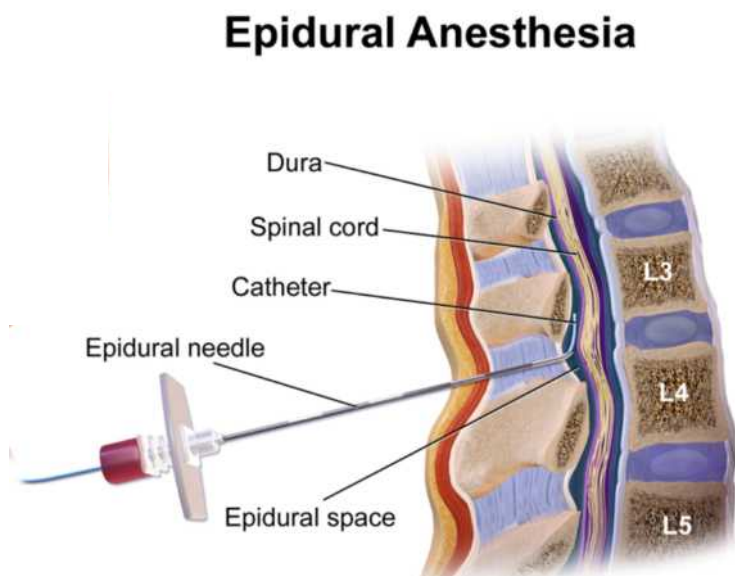
❖ ANESTÈSIA ESPINAL:

- epidural
- intratecal

9. UTILITAT TERAPÈUTICA: TIPUS D'ANESTÈSIA

❖ ANESTÈSIA ESPINAL:

- EPIDURAL
- INTRATECAL



ANNEX: ÚS DE LA TOXINA BOTULÍNICA A EN OFTALMOLOGIA

Blefaroespasmes, espasme hemifacial, estrabisme essencial i paralític i distonies (contracció muscular) focals associades (també per al tractament de paràlisi oculomotora).

Distonia cervical (torticoli espasmòdic).

Espasticitat focal en pacients pediàtrics ambulants amb paràlisi cerebral, de dos o més anys d'edat.

Espasticitat del canell i de la mà secundària a un ictus en l'adult.

Hiperhidrosi primària de l'axil·la severa i persistent, que interfereix amb les activitats de la vida quotidiana i és resistent a tractament tòpic.

Incontinència urinària en adults amb hiperactivitat neurogènica del detrusor deguda a bufeta neurogènica per lesió medul·lar subcervical estable o esclerosi múltiple.

Alleujament dels símptomes en els adults que compleixen els criteris de migranya crònica (cefalees en ≥ 15 dies al mes, dels quals almenys 8 dies corresponen a migranya), en els pacients que no han respost adequadament o que són intolerants als medicaments profilàctics de la migranya.

TEMA 7. ANESTÈSICS LOCALS

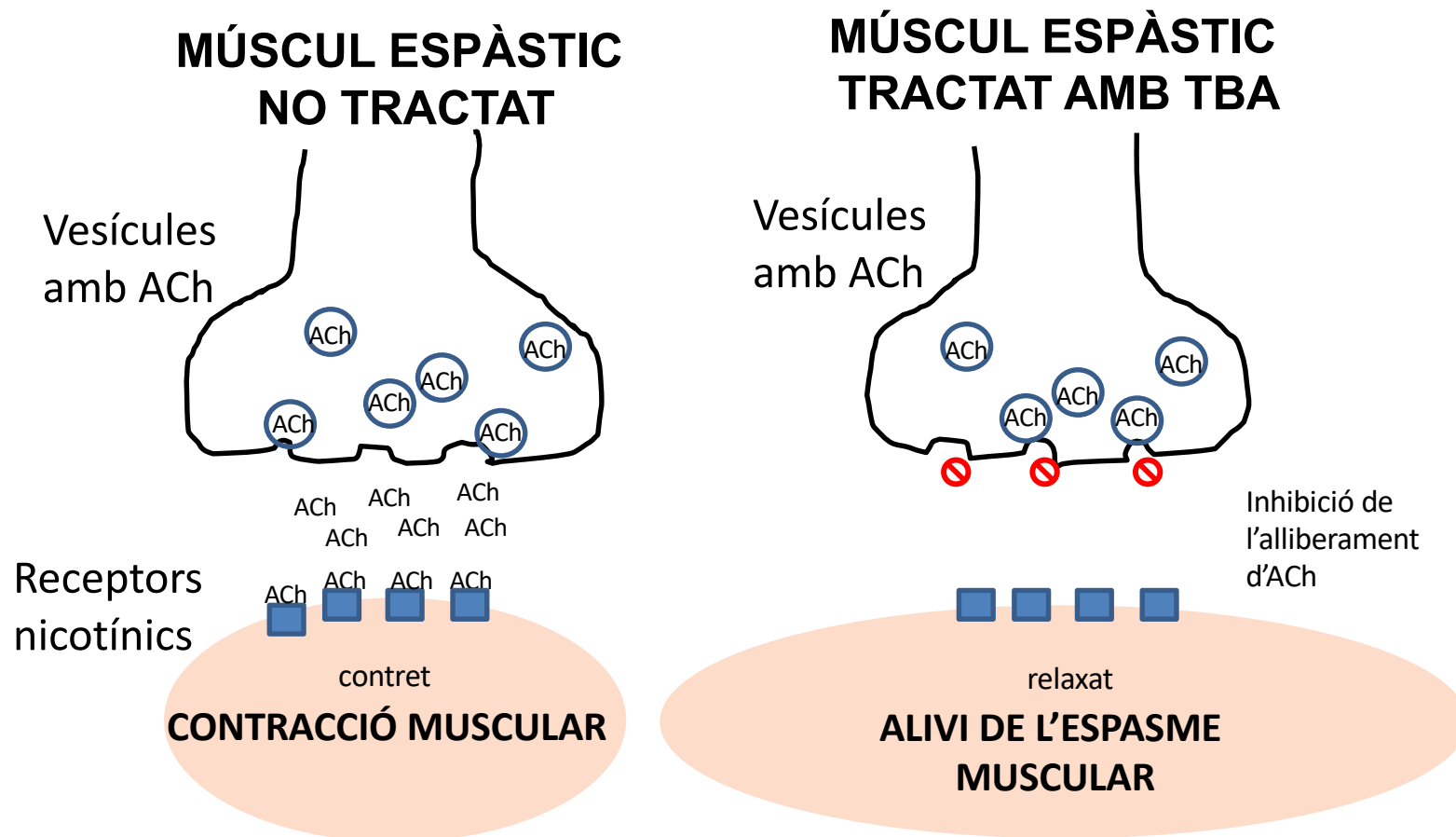
ANNEX: ÚS DE LA TOXINA BOTULÍNICA A EN OFTALMOLOGIA



TEMA 7. ANESTÈSICS LOCALS

ANNEX: MECANISME D'ACCIÓ DE LA TOXINA BOTULÍNICA A

Bloqueja l'alliberament d'acetilcolina a nivell de les terminacions nervioses colinèrgiques perifèriques per a escindir SNAP-25, proteïna necessària per a l'adequada exocitosis d'acetilcolina des de les vesícules situades en les terminacions nervioses.



TEMA 7. ANESTÈSICS LOCALS

ANNEX: MECANISME D'ACCIÓ DE LA TOXINA BOTULÍNICA A

A quines terminacions nervioses afectarà la toxina botulínica?

A les **terminacions colinèrgiques perifèriques**, és a dir, en aquelles perifèriques on el Nt implicat siga l'Acetilcolina, a nivell de la unió neuroefectora.

Quines són aquestes terminacions colinèrgiques perifèriques?

En la fibra postganglionar del sistema nerviós parasimpàtic, que innerva el múscul llis: per exemple, el de la bufeta urinària, i permet la micció (Si apliques toxina botulínica a nivell de la bufeta bloqueges la micció). També fibres colinèrgiques que innerven les glàndules sudorípares, i activen, per tant, la sudoració (amb TBA bloqueges la sudoració).

L'ACh també és el Nt que actua a nivell del múscul esquelètic, que està innervat pel S.N. eferent motor (que està sota el control de la voluntat, encara que puguem patir espasmes incontrolats o moviments “no conscients”). Només el forma una fibra (no hi ha ganglis en el S.N. motor).

SNC

NEUROTRANSMISSIÓ EN EL SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

ANNEX. MECANISME D'ACCIÓ DE LA TOXINA BOTULÍNICA A

ENCÈFAL

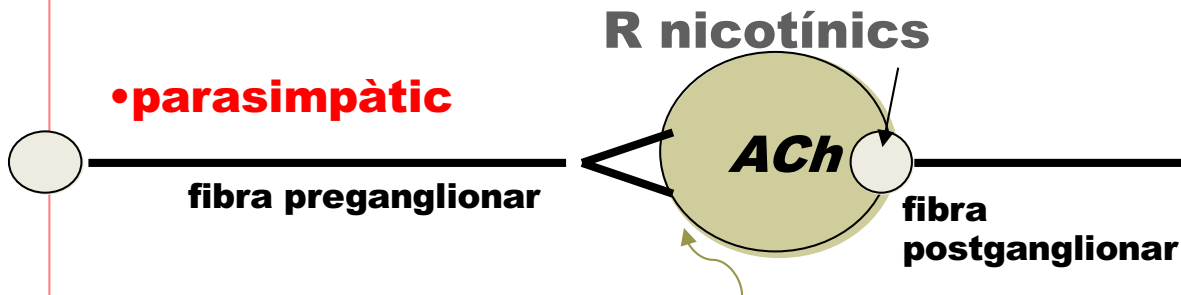
SISTEMA NERVIÓS SOMÀTIC (eferent)



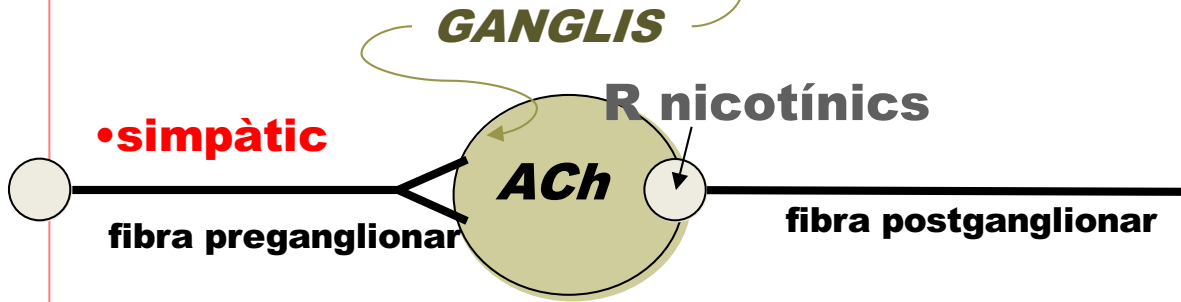
SISTEMA NERVIÓS AUTÒNOM

MEDUL·LA ESPINAL

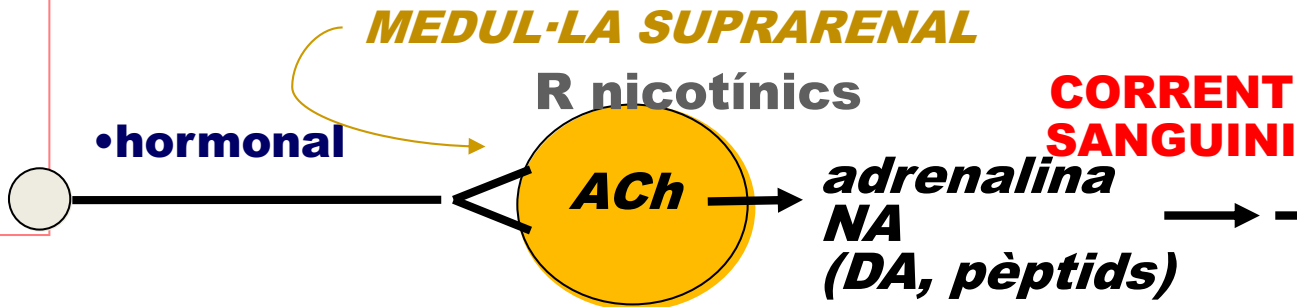
•parasimpàtic



•simpàtic



•hormonal



ANNEX: MECANISME D'ACCIÓ DE LA TOXINA BOTULÍNICA A

CAS CONCRET DELS ULLS, que estan innervats per:

Nervis del S. N. autònom simpàtic i parasimpàtic.

Nervis somàtics:

- Nervis motors que innerven els músculs oculars (múscul esquelètic o estriat)
- Nervis sensitius (aferents)

- L'ACh és el Nt en la unió neuroefectora entre fibra postganglionar parasimpàtica i ull (múscul circular de l'iris, múscul ciliar, glàndules lacrimals).

- També és el Nt en la unió entre fibra nerviosa del sistema nerviós motor i el múscul esquelètic (placa motora). **L'INTERÈS DE LA TOXINA BOTULÍNICA A ÉS A AQUEST NIVELL.**

La TBA inhibeix l'alliberament d'ACh en el múscul esquelètic i en conseqüència produeix la paràlisi d'aquests músculs:

Després de la injecció, la toxina inicialment s'uneix ràpidament i amb elevada afinitat a receptors específics de la superfície cel·lular de les terminacions nervioses.

A continuació, la toxina travessa la membrana plasmàtica mitjançant endocitosi mediada per receptors, i s'allibera en el citoplasma. Aquest últim pas va unit a una inhibició progressiva de l'alliberament d'acetilcolina. Els signes clínics es manifesten al cap de 2-3 dies, amb un efecte màxim al cap de 5-6 setmanes de la injecció.

ANNEX: MECANISME D'ACCIÓ DE LA TOXINA BOTULÍNICA A

Produeix debilitat en el múscul esquelètic, i impedeix els espasmes, però no bloqueja completament el moviment voluntari.

La TBA també pot afectar el S.N. parasimpàtic i també pot afectar les vies sensibles aferents.

RAM quan el seu ús és a NIVELL OCULAR

Ptosi palpebral, alteració vertical, dolor, sequedat ocular, perforacions oculars, hemorràgies subconjuntivals o retrobulbars, ull sec, queratitis *punctata*, visió borrosa, esvaniments.

CONTRAINDICACIONS

Hipersensibilitat (al·lèrgia), *miastenia gravis*, PIO elevada o glaucoma d'angle tancat.

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

8.1. INTRODUCCIÓ

8.2. CLASSIFICACIÓ TIPUS DMAE

8.3. TRACTAMENT DMAE SECA

8.4. TRACTAMENT DMAE HUMIDA



escotoma



1a causa de ceguesa
del món desenvolupat

M^a Carmen González Mas
Grau d'Òptica i Optometria

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

1. INTRODUCCIÓ

Degeneració macular associada a l'edat (senil)

La DMAE és una malaltia que afecta la regió macular de la retina, que produeix una pèrdua progressiva d'agudeses visual (AV). Segons les seues manifestacions clíniques, pot ser classificada com a seca (no exsudativa) o humida (exsudativa).

Malaltia crònica i progressiva.

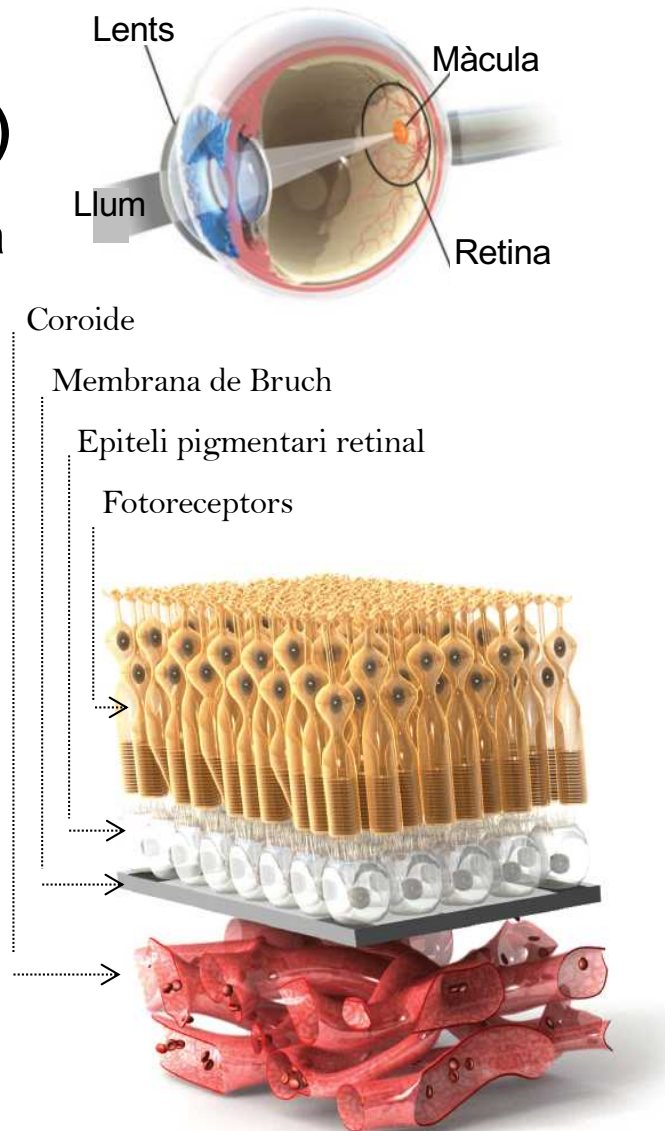
Pèrdua visual en majors de 50 anys.

Canvis degeneratius i neovasculars en la màcula:

Factors genètics, mediambientals i metabòlics.

Malaltia sense curació "ni possible prevenció".

Noves molècules diana i biomarcadors.



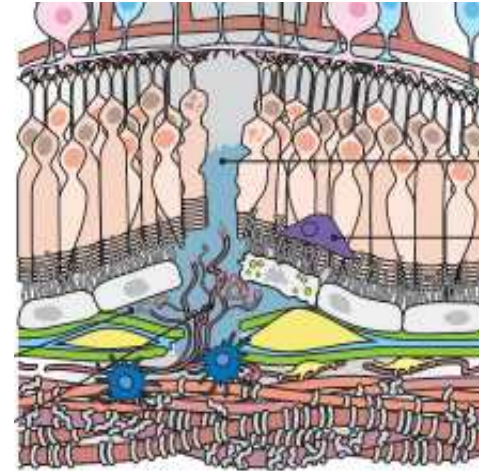
Science Of AMD [Internet]. [Accés 10 juliol 2017].
Disponible en: <http://www.scienceofamd.org/es/learn/>

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

2. CLASSIFICACIÓ TIPUS DMAE



(van Lookeren et al., 2014)



(van Lookeren et al., 2014)

DMAE SECA

Atròfia geogràfica (EPR).

Druses.

Deteriorament de fotoreceptors.

Vinculat a processos inflamatoris i aterosclerosi.

Incidència del 90%.

Progressió lenta.

Pèrdua gradual de la visió central.

DMAE HUMIDA

Neovascularització coroidal:

Angiogènesi.

Incidència del 10%.

Progressió ràpida.

Pèrdua greu i aguda de la visió central.

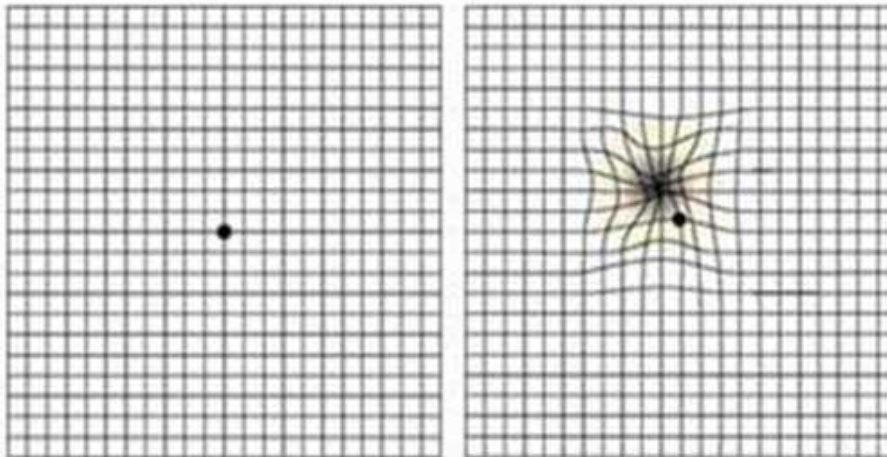
TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

3. TRACTAMENT DE LA DMAE SECA

Modificació de l'estil de vida, suplementes vitamínics antioxidants i mesures de suport en els estats avançats.

AREDS 1 (2001): antioxidants beta-carotè, vitamina C, vitamina E i suplementes de zinc i coure. 25% de reducció de la progressió.

AREDS 2 (2013): es va substituir el beta-carotè per luteïna i zeaxantina.



Control domiciliari de la progressió: **prova d'Amsler.**

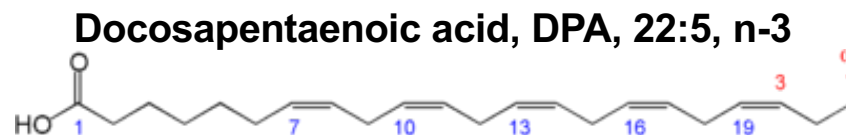
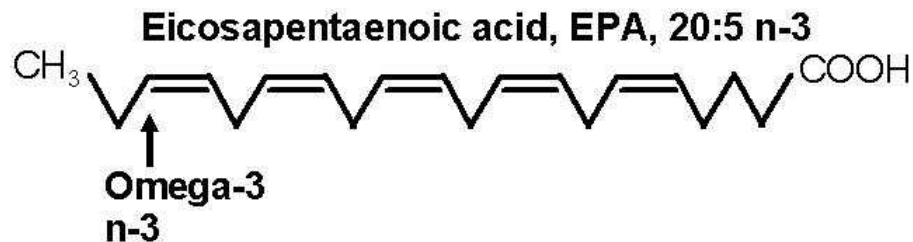
Esquerra: Visió normal.
Dreta: Visió de pacient amb malaltia macular.

(Sociedad Española de Oftalmología, 2015).

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

3. TRACTAMENT DE LA DMAE SECA: PREVENCIÓ

- No fumar! Utilitzar ulleres de sol, barrets, no alcohol.
- Dieta rica en **zeaxantina** i **luteïna** (carotenoides xantofíl·lics). Fan la retina més resistent als radicals lliures.
- També dieta rica en peixos blaus i fruites seques (alt contingut en àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga, **omega 3: EPA, DHA, DPA**).



TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

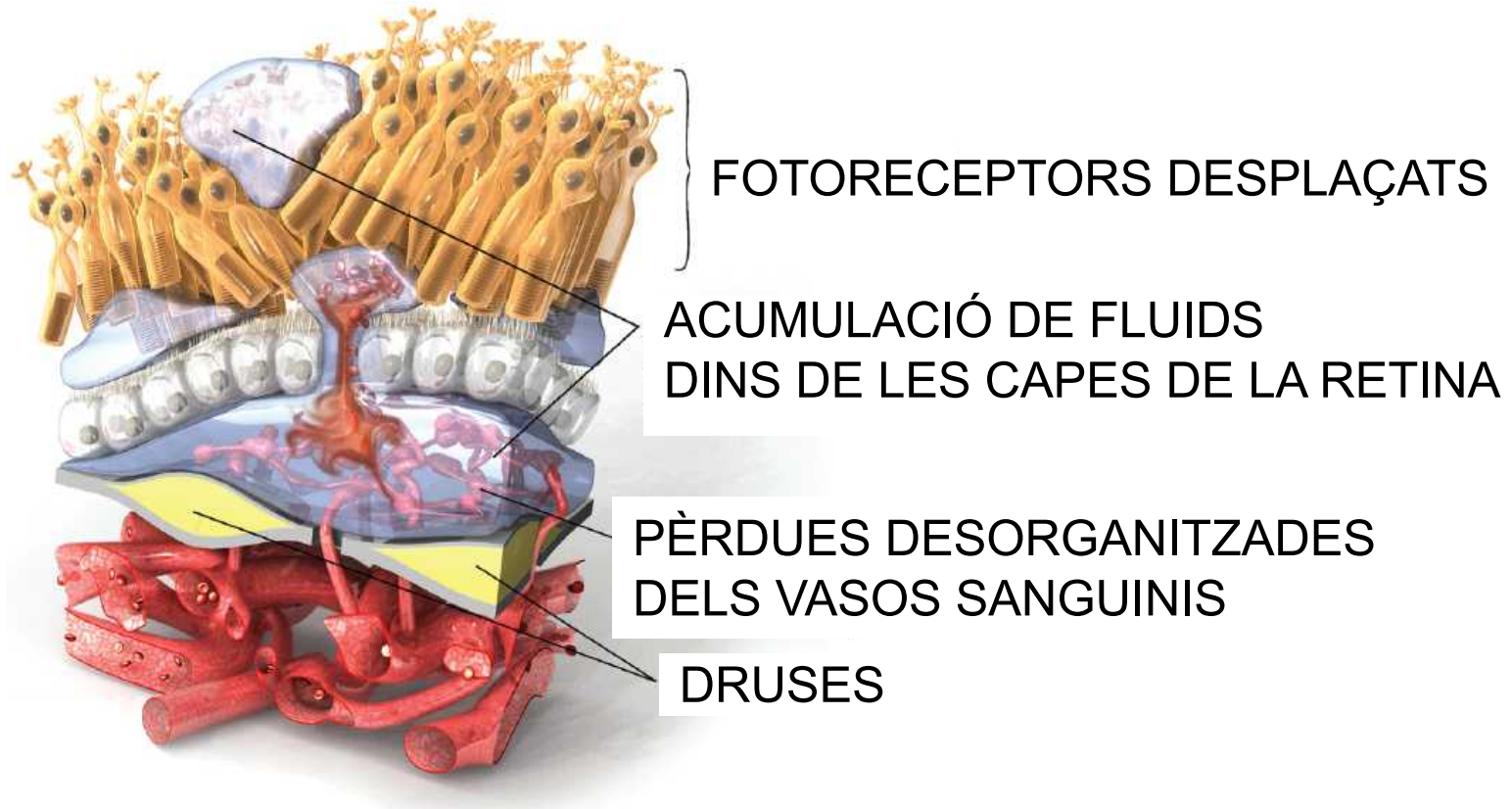
3. TRACTAMENT DE LA DMAE SECA. TERÀPIES EMERGENTS

Mecanismes	Dianes terapèutiques
Inhibició GF (glucogen fosforilasa)	CNTF (implants de cèl·lules encapsulades modificades per a produir dosis elevades de factor neurotròfic ciliar: CNFT, que retarda la pèrdua de fotoreceptors), PEDF (factor de creixement derivat de plaquetes).
Sistema immune local i inflamació	Inhibidors de la via del complement com, per exemple, eculizumab (inhibidor del factor C5 del complement) o lampalizumab (inhibidor del factor D del complement). Fàrmacs immunomoduladors i antiinflamatoris
Estrès oxidatiu i llum blava	Antioxidants i inactivadors d'espècies reactives de l'oxigen Reactius anti-ER estrès/reguladors de xaperonines
Insuficiència vascular	Vasodilatadors i eritropoetina
Altres	Reguladors del cicle visual (emixustat clorhidrat) Fàrmacs hipolipemians, compostos antiapoptòtics Agents mitocondrials, inhibidors de cinases Moduladors de la fagocitosi, neteja <i>in situ</i> de les druses Teràpia gènica, teràpia amb cèl·lules mare

Hipotètics mecanismes i dianes terapèutiques per DMAE seca (Bowes *et al.*, 2014)

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

4. TRACTAMENT DE LA DMAE HUMIDA



TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

4. TRACTAMENT DE LA DMAE HUMIDA

FÀRMACS ANTIANGIOGÈNICS (ANTI-FACTOR DE CREIXEMENT ENDOTELIAL VASCULAR: ANTI-VEGF)

- **RANIBIZUMAB** (LUCENTIS®)
- **AFLIBERCEPT** (EYLEA®)
- **BEVACIZUMAB** (AVASTIN®)
- **PEGAPTANIB** (MACUGEN®)

**Tots: injecció intravíttria,
només d'ús hospitalari**



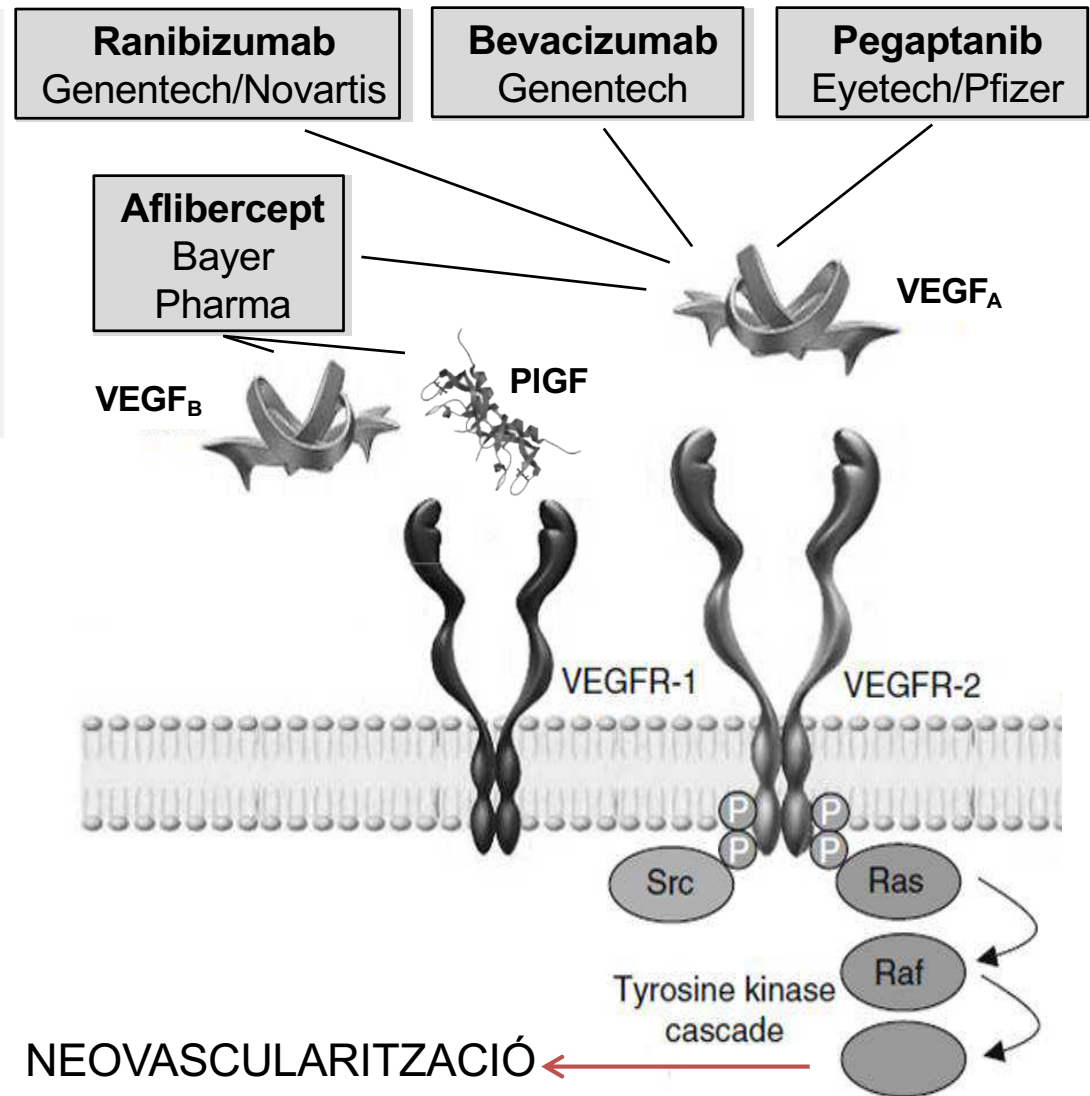
<https://www.youtube.com/watch?v=o1QcwQOzKFU>

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

4. TRACTAMENT DE LA DMAE HUMIDA

Els fàrmacs anti-VEGF són el tractament de primera línia d'aquesta DMAE.

Redueixen la neovascularització produïda per VEGF.



VEGF-A té dos receptors (extracel·lulars): VEGFR-1 i VEGFR-2

VEGF-B i PlGF s'uneixen només al VEGFR-1

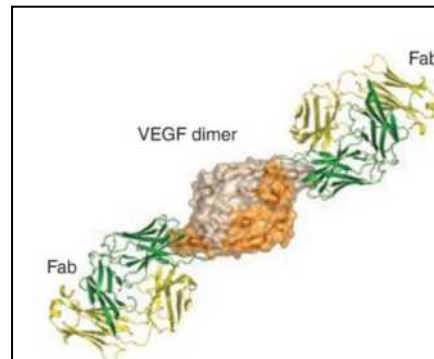
(Modificat de Chappelow i Kaiser, 2008)

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

MECANISME D'ACCIÓ:

RANIBIZUMAB (i BEVACIZUMAB) és un fragment d'anticòs monoclonal humanitzat produït mitjançant tècniques d'ADN recombinant. Aquest fragment està dirigit contra el factor de creixement endotelial vascular A humà (VEGF-A), és a dir, s'uneix amb alta afinitat a les isoformes del VEGF-A (per exemple 110,121 i 165) i impedeix, per tant, la unió del VEGF-A amb els seus receptors en la coroide (VEGFR-1 i VEGFR-2). Ranibizumab només s'usa a nivell ocular.

La unió del VEGF-A als seus receptors condueix a la proliferació de les cèl·lules endotelials i la neovascularització, així com a l'exsudació vascular; tot això contribueix a la progressió de la **degeneració macular associada a l'edat** o a l'afectació visual causada per l'**edema macular diabètic** o per l'**edema macular secundari a l'oclusió de la branca venosa retinal** o **neovascularització coroidal miòpica**.



Ferrara. *Nature Medicine*,
16, 1107–1111 (2010)

PEGAPTANIB és un oligonucleòtid sintètic modificat (aptàmer) que s'uneix amb una especificitat i afinitat elevades al factor de creixement de l'endoteli vascular (VEGF 165) extracel·lular i inhibeix la seua activitat. El VEGF165 és l'isoforma de VEGF que està implicada de manera preferencial en la neovascularització ocular patològica. Pegaptanib només s'usa per a la DMAE humida.

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

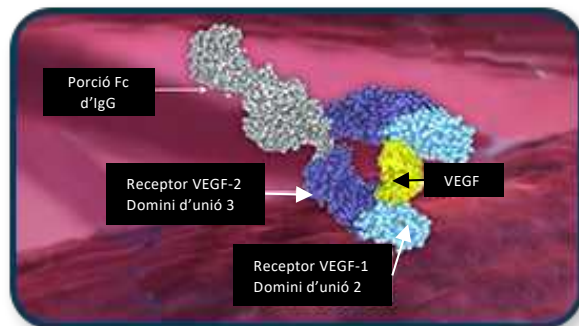
MECANISME D'ACCIÓ:

AFLIBERCEPT (EYLEA®) és una proteïna de fusió recombinant que consta d'una porció d'immunoglobulina G humana fusionada amb porcions de dominis extracel·lulars dels receptors 1 i 2 del VEGF-A. Bloqueja VEGF-A, que ja no es pot unir als seus receptors (1 i 2) i per tant impedeix la formació de nous vasos sanguinis.

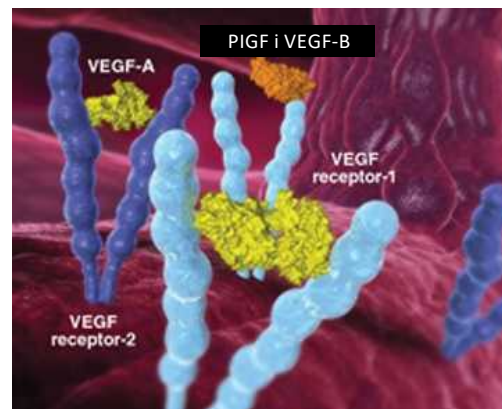
Aflibercept atrapa també el factor de creixement placentari (PlGF) i VEGF-B, que no poden unir-se al seu receptor (VEGF-1) i no poden desenvolupar la seua activitat. Tots dos factors actuen sinèrgicament amb el VEGF-A a nivell de la neovascularització i a més el PlGF afavoreix la infiltració leucocitària i la inflamació vascular.

Les indicacions són les mateixes que Ranibizumab.

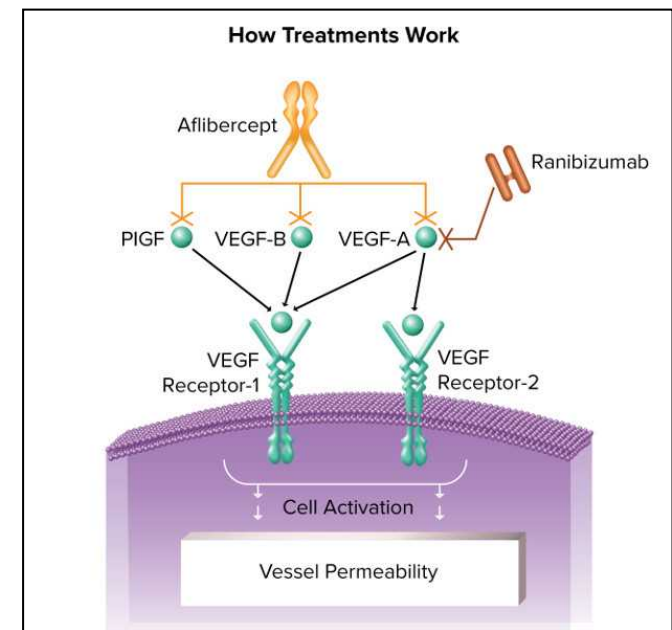
AFLIBERCEPT



UNIÓ DE VEGFs ALS SEUS RECEPTORS



RESUM MECANISME



Imatge de The Angiogenesis Foundation

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

4. TRACTAMENT DE LA DMAE HUMIDA: ANTI-VEGF

FARMACOCINÈTICA: Un percentatge variable d'aquests F s'absorbeix, passa a via sistèmica i es distribueix pel plasma, però les concentracions en teixits perifèrics són xicotetes. Una part és metabolitzada pel fetge. Tant el F metabolitzat com el F inalterat s'eliminen pels ronyons.

CONTRAIINDICACIONS: Hipersensibilitat (al·lèrgia). No es pot aplicar ni en xiquets ni en menors de 18 anys. Prohibit en l'embaràs i en la lactància.

ASSOCIACIONS: AINEs (COL·LIRIS): BROMFENAC (disminueix edema macular)

RAM: inflamació de l'ull, dolor ocular, increment de PIO, queratitis *punctata*, miodesòpsies, visió borrosa, molèstia ocular, disminució de la visió, augment de la sensibilitat a la llum, aparició de centellejos, hemorràgia al voltant de l'ull (hemorràgia periorbital), hemorràgia en l'ull (hemorràgia subconjuntival), maldecap, secreció nasal.

Poc freqüents, però greus:

Despreniment de retina.

Desenvolupament d'una infecció en la part interna de l'ull en les següents dues setmanes (endoftalmitis).

Accident cerebrovascular (ictus).

TEMA 8. FÀRMACS UTILITZATS EN LA DMAE

DIFERÈNCIES ENTRE ELS FÀRMACS ANTI-VEGF D'ÚS OCULAR

- ✓ **Ranibizumab (RNZ) i aflibercept (AFB) són els dos únics fàrmacs LEGALS per la DMAE exsudativa, encara que l'ús *off-label* de bevacizumab (BCZ) és molt estès a Espanya i en altres països.**
- ✓ **L'eficàcia dels tres fàrmacs és molt pareguda per al tractament de la DMAE exsudativa.**
- ✓ **La pauta més recomanada en el cas de RNZ i BCZ és una injecció mensual fins a l'estabilització i després T&E (*treat and extend*). Per a AFB es recomana una injecció durant els tres primers mesos, després cada dos mesos fins a l'estabilització i finalment T&E.**
- ✓ **AFB és un fàrmac que, en cas de recaigudes amb BCZ i RNZ, és capaç de provocar millores anatòmiques oculars, encara que no solen anar acompanyades de millores en l'agudesesa visual.**
- ✓ **AFB és el fàrmac d'elecció en cas de DMAE acompanyada d'una pèrdua important de l'epiteli pigmentari.**
- ✓ **BCZ és el fàrmac amb millor relació cost-benefici. RNZ i AFB tenen una relació cost-benefici molt semblant, especialment en cas que s'apliquen amb la mateixa freqüència.**
- ✓ **RNZ, que només és d'ús ocular, i AFB i BCZ d'ús ocular tenen un potencial risc de provocar accidents cerebrovasculars, a conseqüència de la seua absorció sistèmica residual. BCZ i AFB són potencialment més perillosos, perquè són capaços de disminuir els nivells de VEGF en plasma durant més temps que RNZ.**
- ✓ **L'elecció de l'anti-VEGF i la seua pauta de tractament ha d'establir-se en funció de les característiques de cada pacient.**

TEMA 9. TERÀPIA GÈNICA

Algunes vegades un gen és defectuós o parcialment incomplet des del naixement, o pot canviar o mutar durant la vida adulta. Qualsevol d'aquestes variacions pot interrompre la manera en què s'elaboren les proteïnes, la qual cosa pot comportar problemes de salut o malalties.

Mitjançant **la teràpia genètica**, els científics poden actuar sobre els gens de diverses formes depenent del problema existent. Poden **substituir** un gen que estiga ocasionant un trastorn de salut per un de sa; **agregar** gens que ajuden el cos a combatre o a tractar la malaltia, o **desactivar** els gens que estan ocasionant problemes.

M^a Carmen González Mas
Grau d'Òptica i Optometria

TEMA 9. TERÀPIA GÈNICA

Per a inserir gens nous directament dins de les cèl·lules, els científics utilitzen un mitjà conegut com un **vector** que ha estat dissenyat genèticament per a administrar el gen.

Els virus, per exemple, posseeixen la capacitat inherent de subministrar material genètic a les cèl·lules i, per tant, poden ser utilitzats com a vectors. No obstant això, abans que un virus pugui utilitzar-se per a transmetre gens terapèutics a les cèl·lules humanes, aquest ha de ser modificat per a remoure la seua capacitat d'ocasionar una malaltia infecciosa.

La teràpia gènica es pot emprar per a modificar les cèl·lules en l'interior o per fora del cos. Quan es fa en l'interior del cos, un metge injectarà el vector que porta el gen directament a la part del cos que té les cèl·lules defectuoses.

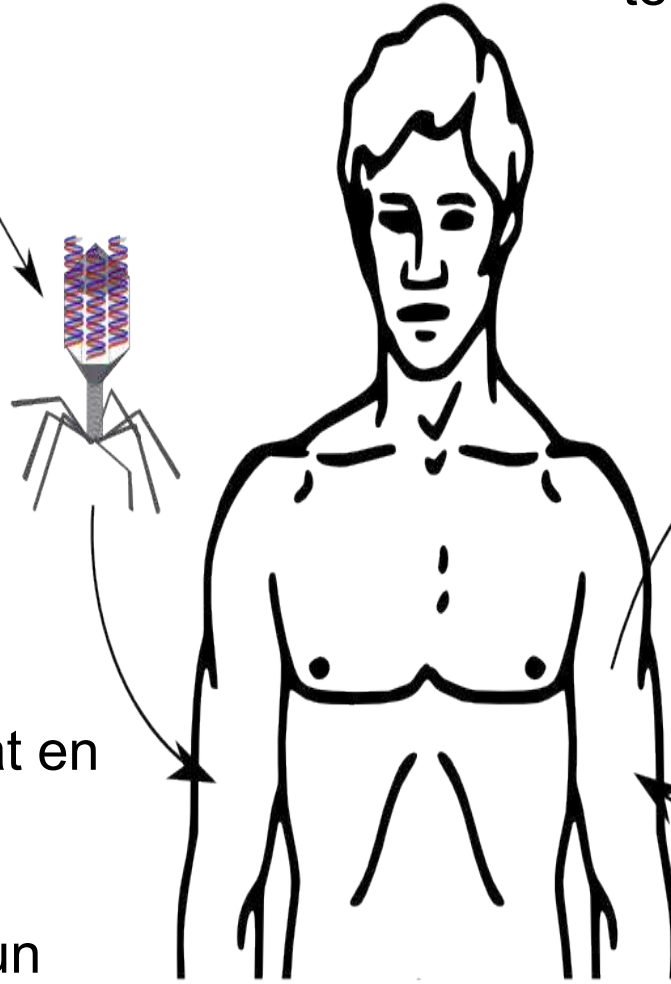
En la teràpia gènica que s'utilitza per a modificar les cèl·lules fora del cos, es pot prendre sang, medul·la òssia o un altre teixit d'un pacient, i es poden separar tipus específics de cèl·lules en el laboratori. El vector que conté el gen desitjat s'introdueix en aquestes cèl·lules, les quals són posteriorment multiplicades en el laboratori. Després són injectades novament al pacient perquè continuen multiplicant-se i, amb el temps, generar l'efecte desitjat.

TEMA 9. TERÀPIA GÈNICA

Teràpia gènica *in vivo*

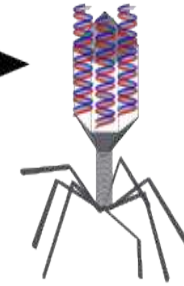
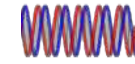
Gen terapèutic

Gen transportat en un virus fins l'organisme mitjançant algun fàrmac

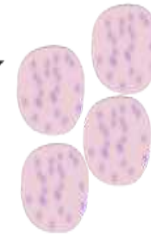


Teràpia gènica *ex vivo*

Gen terapèutic



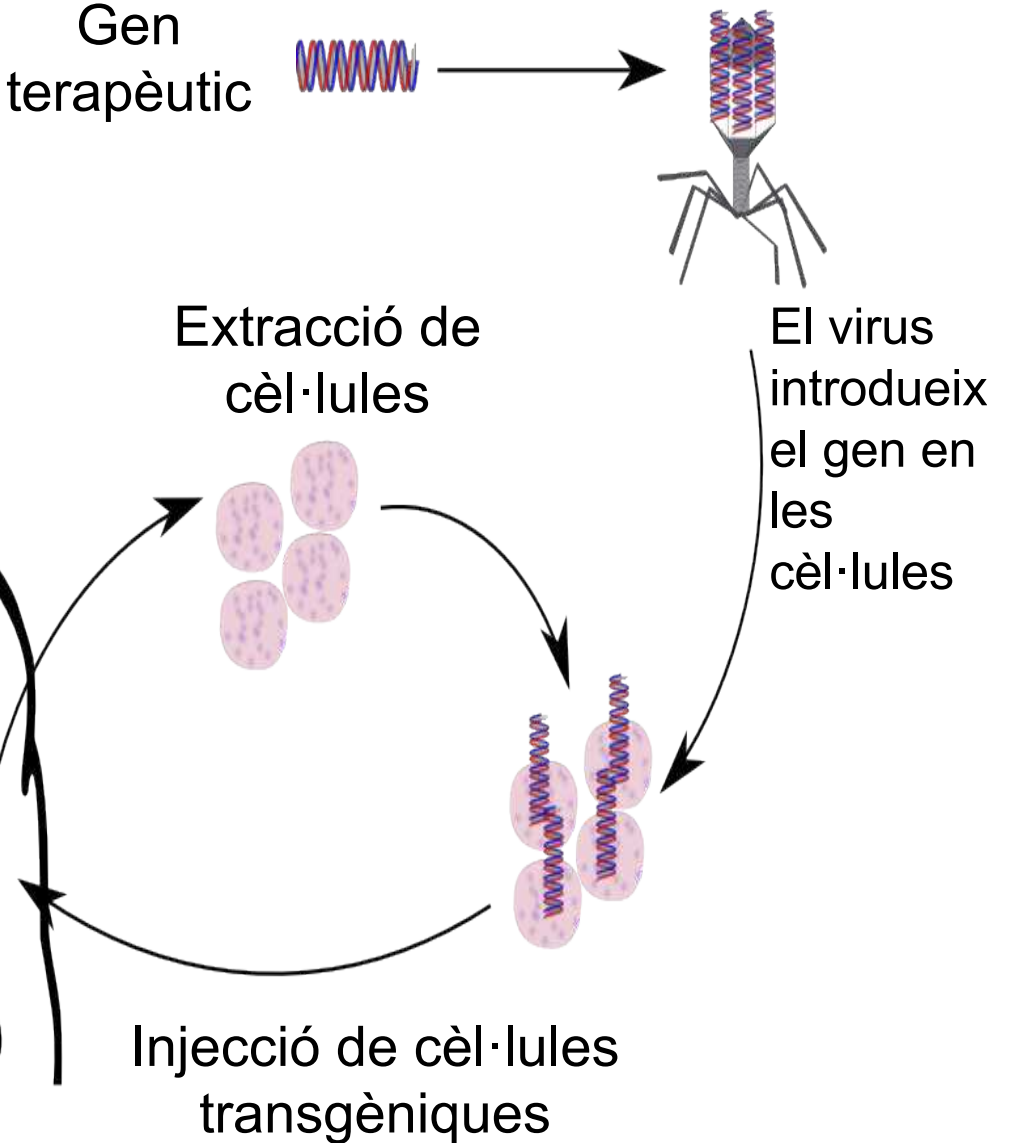
Extracció de cèl·lules



El virus introdueix el gen en les cèl·lules



Injecció de cèl·lules transgèniques



TEMA 9. TERÀPIA GÈNICA

VORETIGEN NEPARVOVEC LUXTURNA®

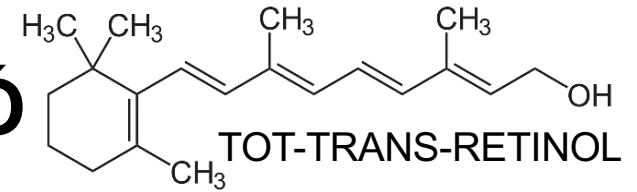
(Aprovat per FDA XII-2017;
UE XI-2018; CIMA IX-2019)



- Luxturna està aprovat per al tractament de pacients amb distròfia retinal associada a la mutació RPE65 que provoca la pèrdua de la visió i que pot causar la ceguesa completa en certs pacients.
- Voretigen neparvovec és un vector de transferència genètica que utilitza la càpsida d'un vector viral adenoassociat com a vehicle per a introduir en la retina el cADN de la proteïna RPE65 de l'epiteli pigmentari retinal humà. Voretigen neparvovec prové d'un virus adenoassociat (AAV) d'origen natural que ha estat modificat mitjançant tècniques d'ADN recombinant.
- És un medicament orfe, és a dir, s'utilitza per al tractament d'una malaltia rara (les malalties rares són les que afecten 1 de cada 2000 persones). Aquest fàrmac és també de seguiment addicional: ▼

TEMA 9. TERÀPIA GÈNICA

VORETIGEN NEPARVOVEC, LUXTURNA[®]: MECANISME D'ACCIÓ



Patologia

- La proteïna específica de l'epiteli pigmentari retinal (RPE65) es localitza en les cèl·lules epitelials del pigment retinal i converteix el tot-*trans*-retinol en 11-*cis*-retinol, que posteriorment forma el cromòfor 11-*cis*-retinal durant el cicle visual retinoide (RPE65 és, per tant, un enzim tot-*trans*-retinil isomerasa). Aquestes etapes són clau en la conversió biològica d'un fotó de llum en un senyal elèctric dins de la retina.
- Les mutacions en el gen RPE65 comporten **una reducció o absència de l'activitat RPE65 tot-*trans*-retinil isomerasa**, que condueix al bloqueig del cicle visual i provoca pèrdua de visió. Amb el temps, l'acumulació de precursors tòxics condueix a la mort de les cèl·lules epitelials del pigment retinal i posteriorment a la mort cel·lular progressiva dels fotoreceptors. Les persones amb distròfia retinal associada a la mutació RPE65 bial·lèlica mostren pèrdua de la visió i deterioració de paràmetres de la funció visual com l'agudesesa visual i els camps visuals, sovint durant la infància o l'adolescència. Aquesta pèrdua de visió finalment progressa fins a la ceguesa completa.

TEMA 9. TERÀPIA GÈNICA

VORETIGEN NEPARVOVEC, LUXTURNA[®]: MECANISME D'ACCIÓ

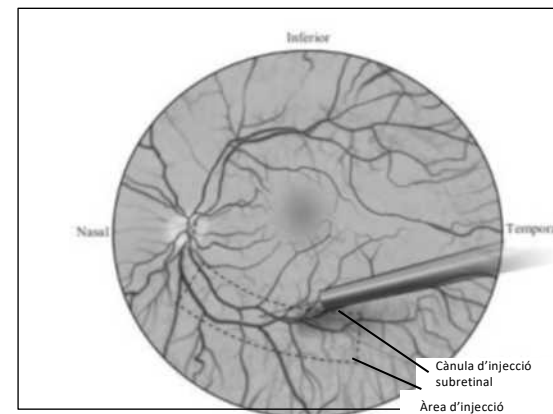
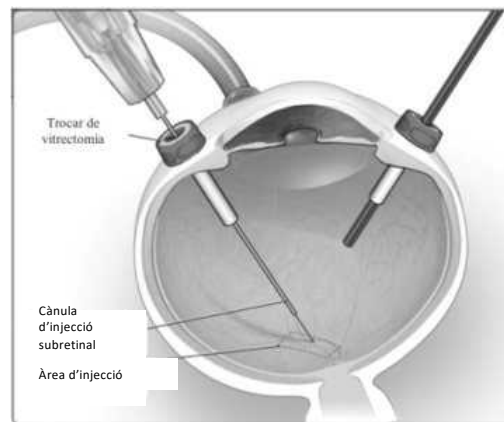
- El gen RPE65 proporciona a la retina instruccions per a produir (expressar) aquest enzim (**RPE65 tot-trans-retinil isomerasa**) que és essencial per a la visió normal, ja que permet convertir la llum en un senyal elèctric en la retina.
- Luxturna[®] funciona transmetent una còpia normal del gen RPE65 directament a les cèl·lules de la retina. Després, aquestes cèl·lules retinals, gràcies a aquest gen aportat, ja són capaces de produir aquest enzim que converteix la llum en un senyal elèctric en la retina i es pot restaurar la pèrdua de visió del pacient. Luxturna[®] utilitza com a vector un virus adenoassociat d'origen natural. Només es pot indicar en el cas de pacients amb aquesta mutació bial·lèlica que encara tinguen cèl·lules retinals viables.

TEMA 9. TERÀPIA GÈNICA

FORMA D'ADMINISTRACIÓ DE LUXTURNA®

Injecció subretinal. És un vial d'un sol ús per a una administració única en un sol ull. S'administra mitjançant una injecció subretinal després de realitzar una vitrectomia en cada ull. No s'ha d'administrar molt pròxima a la fòvea amb la finalitat de mantenir la integritat foveal.

Els pacients han de prendre **una pauta pre- i postoperatòria immunomoduladora** (3 dies abans fins 5 dies després): prednisolona via sistèmica.



Imatge adaptada de la web AEMPS

PROPIETATS FARMACOCINÈTIQUES DE LUXTURNA®

Voretigen neparvovec és captat per les cèl·lules a través dels receptors de proteoglican i és degradat per les proteïnes endògenes i les vies catabòliques de l'ADN. Es detecten nivells transitoris i baixos d'aquest ADN vectorial en llàgrimes i mostres de sèrum ocasionals (50% pacients en assaig fase 3), que només solen aparèixer fins un dia després.

RAM: Depòsits en la retina. Per la mateixa injecció: increment PIO, esquinçament retinal, dolor ocular, endoftalmitis, despreniment de retina, hiperèmia, maculopatia, ansietat, mareig.

CONTRAINDICACIONS: Al·lèrgies, inflamació o infecció ocular.

TEMA 10:

AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.1. CARACTERÍSTIQUES FÍSICOQUÍMIQUES

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

1.3. RAM

2. ALTRES: Rosa de bengala, blau de metilè
blau de tripan, verd d'indocianina

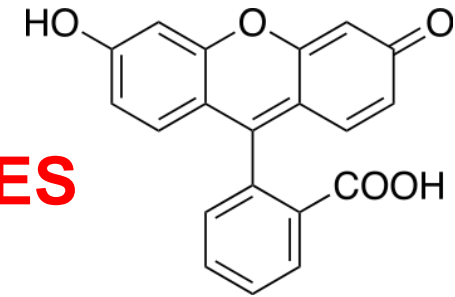
M^a Carmen González Mas
Grau d'Òptica i Optometria

TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.1. CARACTERÍSTIQUES FÍSICOQUÍMIQUES

- Àcid dèbil soluble en aigua (pH= 7-8).
- Poc soluble en alcohol i insoluble en lípids.
- Emet fluorescència: groc-taronja a verd en funció de:
 - concentració
 - pH (A un pH de 8, la fluoresceïna aconsegueix la màxima intensitat, groc)
 - presència de matèria orgànica (proteïnes)
 - naturalesa del dissolvent en què està dissolt
 - presència d'anestèsics
 - longitud d'ona de la llum excitant (normalment llum blava)
- No és tòxica ni irritant.
- No és absorbida per epitelis íntegres (sense ferides ni infeccions).
- Fixació en teixits vius reversible.
- Ràpida eliminació per pell i orina (quan la via és intravenosa).
- Es contamina fàcilment en solució aquosa (*Pseudomonas*).
- Fluoresceïna sòdica + clorobutanol (conservant) + benoxinat (benoxinat és sinònim d'oxibuprocaïna clorhidrat, anestèsic, tema 7).



1. FLUORESCÈINA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

- Detecció d'alteracions epitelials corneococonjuntivals.
- Contactologia: ajust de lents de contacte.
- Dacriologia: valoració d'alteracions en el sistema lacrimal.
- Diagnosi de la funcionalitat de les vies lacrimals.
- Tonometria d'aplanament.
- Fluorometria de l'humor vitri.
- Angiografia de retina/ iris (administració via intravenosa).

TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

DETECCIÓ D'ALTERACIONS EPITELIALS CORNEOCONJUNTIVALS

És utilitzat per a detectar lesions de l'epiteli corneal. A pH de la llàgrima (7.4), la **proporció de fluoresceïna en forma ionitzada és molt alta, per la qual cosa no penetra en l'epiteli corneal intacte**. No obstant això, quan aquest presenta ulceracions, trencaments, etc., penetra a través d'aquestes zones, i pot travessar la cambra anterior de l'ull.

El tint aconsegueix evidenciar trencaments i danys de les estructures d'actina i fibrina, així com les alteracions cel·lulars, que varien la permeabilitat de les seues membranes citoplasmàtiques en cas de necrosi. També permeten detectar la presència de cossos estranys.

Amb **llum blau cobalt** els defectes epitelials s'observen amb una coloració groc-taronja, clarament diferent de la coloració verd brillant que recobreix i delimita l'epiteli sa. **Aquest canvi de coloració pareix degut al fet que l'estroma corneal presenta un pH més alcalí que canvia la fluorescència del verd al groc.**

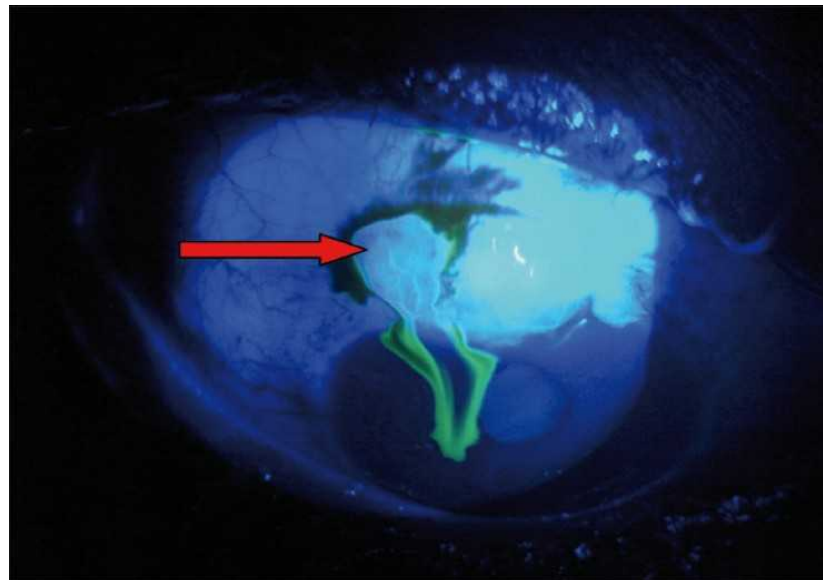
TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

DETECCIÓ D'ALTERACIONS EPITELIALS CORNEOCONJUNTIVALS EN CIRURGIA REFRACTIVA I CATARACTES (continuació)

Permet també la detecció de fuites d'humor aquós des de la cambra anterior. Aquesta tècnica (**test de Seidel**), és utilitzada sovint després de les intervencions quirúrgiques (per exemple en l'extracció de cataractes) instil·lant **una gota de fluoresceïna al 2%** (20 mg/mL) en la part superior de la conjuntiva bulbar, per a detectar qualsevol unió defectuosa dels teixits que provoque l'eixida d'humor aquós. En cas positiu, la fluoresceïna tenyeix la zona d'unió defectuosa de verd i a més, com el flux d'humor aquós arrossega la fluoresceïna, s'observa com un riu (s'observa millor amb filtre blau cobalt).



TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

CONTACTOLOGIA: AJUST DE LENTS DE CONTACTE RÍGIDES

La fluoresceïna serveix per a valorar la capa aquosa de la llàgrima entre la superfície posterior de la lent de contacte i l'epiteli corneal. **La quantitat de llàgrima postlenticular es pot avaluar per la intensitat de resposta de la fluoresceïna.** Les imatges obtingudes en col·locar les lents de contacte rígides de prova són determinants en la decisió final d'una possible adaptació i tipus de lents.

Es pot comparar i determinar l'evolució experimentada durant el procés d'ús de les lents de contacte, i així permet descobrir quan es veu compromesa la fisiologia de l'epiteli corneal.

TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

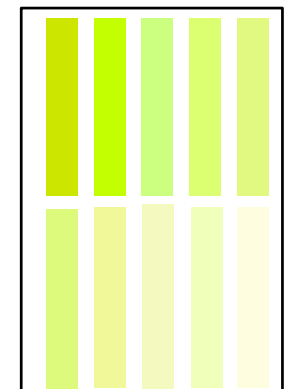
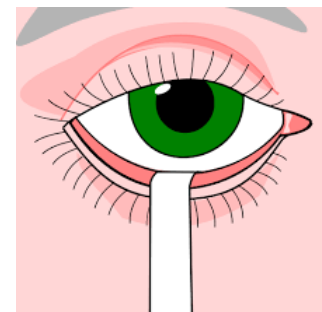
DACRIOLOGIA: ÉS LA QUANTIFICACIÓ DE LA LLÀGRIMA

Una tècnica molt utilitzada és la mesura del **període de temps de ruptura de la pel·lícula lacrimal**: B.U.T. (*Break Up Time*). Mesura el temps que transcorre (després d'un parpelleig) en aparèixer una discontinuïtat fosca en la uniformitat verda de la llàgrima tenyida. Una ruptura abans de 12 segons és indicatiu de síndrome d'ull sec.

Per a quantificar la secreció lacrimal d'un pacient, se li aplica la **prova de Nover i Jaeger** (1952), que consisteix en la instil·lació en tots dos ulls d'una quantitat determinada de **fluoresceïna sòdica al 2%**. A cap de dos minuts s'absorbeix la llàgrima des de la parpella inferior mitjançant una tira de paper absorbent. Es compara el color de la tira amb una escala patró elaborada amb els colors de tires banyades amb diferents concentracions de fluoresceïna sòdica en sèrum fisiològic (0.005%, 0.01%, 0.03%, 0.05%, 0.075%, 0.1%, 0.3%, 0.5%, 0.75% i 1%).

Com més diluït, més renovació de la llàgrima.

Prova de Schirmer, feta com l'autor la va dissenyar, amb les tires col·locades simultàniament en tots dos ulls, en les parts laterals de les parpelles inferiors i amb els ulls oberts, parpellejant normalment. Es deixen 5 minuts i després es mesura la longitud de la part humida (normal 15-10 mm).



TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

DIAGNOSI DE LA FUNCIONALITAT DE LES VIES LACRIMALS

El test primari és una prova senzilla que consisteix a acolorir la llàgrima instil·lant unes gotes de **fluoresceïna al 2%** i deixant transcórrer 10 minuts. La fluoresceïna tenyeix la secreció nasal i oral -que podrà ser observada fàcilment mitjançant la làmpada de Burton-, i això serà indicatiu de la permeabilitat de les vies lacrimals.

TONOMETRIA D'APLANAMENT AMB BIOMICROSCOPI

La tonometria de contacte és un procediment de **mesurament de la pressió intraocular**. És un mètode que **mesura la força requerida per a aplanar una certa àrea de la còrnia**. S'instil·la una gota de fluoresceïna, que tenyeix la part frontal de l'ull per a ajudar a fer l'examen. També es col·loca una gota d'anestèsic en l'ull (que pot contenir la fluoresceïna). En aplanar la còrnia una superfície de 3,06 mm², s'obté una major observació del menisc lacrimal en la zona d'aplanament. Per a mesurar la pressió intraocular s'utilitza **una concentració del 0,25% de fluoresceïna**, perquè la fluorescència que proporciona aquesta concentració és més convenient (al 0,125% a penes s'observa fluorescència i, si és superior al 0,50%, s'altera la mesura obtinguda).

TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCEÏNA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

TONOMETRIA D'APLANAMENT AMB BIOMICROSCOPI

Es col·loca la làmpada de fenedura o d'esclatxa (en castellà *lámpara de hendidura*) davant del pacient i aquest col·loca el front i el mentó en els suports de la làmpada que mantenen el cap ferm. Es mou la làmpada cap avant, fins que el tonòmetre toque la còrnia. La llum generalment és un cercle blau. El metge mira a través del visor de la làmpada i ajusta la tensió en el tonòmetre. No hi ha malestar associat amb l'examen.

Com que aquesta tècnica requereix l'ús d'anestèsics locals i la mescla pot atenuar els efectes fluorescents, és important conèixer les concentracions més apropiades per a aquestes combinacions. Aquestes concentracions són:

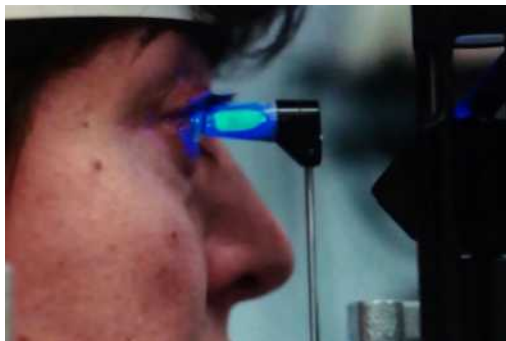
a) D'efecte més ràpid:

Fluoresceïna 0,25% + Benoxinat 0,4% (2.5 i 4 mg/mL, respectivament)

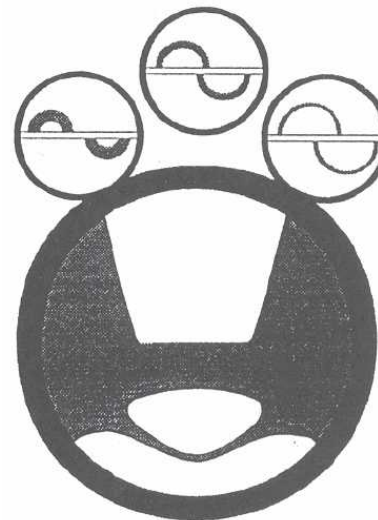
b) De recuperació més ràpida:

Fluoresceïna 0,25% + Benoxinat 0,1%

Fluoresceïna 0,25% + Proparacaïna 0,5%



Imatge de la web de l'Associació de Glaucoma per a Afectats i Familiars.



Tonòmetre de Goldmann. Mitjançant una lent d'aplanament (3,06 mm) s'ajusta sobre la còrnia fins a visualitzar els semicercles coincidents tangencialment, moment en el qual es fa la mesura.

TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

1. FLUORESCÈINA

1.2. APLICACIÓ CLÍNICA

FLUOROMETRIA VÍTRIA

És un mètode incruent que permet la mesura de petites quantitats de fluoresceïna en diferents compartiments oculars i que requereix la làmpada de fenedura amb fluoròmetre. En condicions fisiològiques la barrera hematoretinal impedeix el pas de substàncies -inclosa la fluoresceïna- al vitri; no obstant això, la integritat de la barrera desapareix en determinades patologies (diabetis, retinosi pigmentària, neuritis òptica, hipertensió arterial, etc.).

ANGIOGRAFIA RETINA/IRIS

La fluoresceïna injectada en la vena antecubital (intravenosa, 5 ml al 10%) tarda 11-13 segons a aparèixer en la vena central de la retina, i això permet examinar la coroide i la retina. Mostra els vasos sans altament acolorits, mentre que les zones no vascularitzades i les lesions retinals pigmentades o subretinals apareixen com a zones fosques. La fluorescència anormal en les lesions retinals i coroidals són conseqüència de neovascularitzacions i/o processos patològics que afavoreixen la permeabilitat de la fluoresceïna en aquestes zones. Aquesta tècnica és de gran ajuda en **el diagnòstic i l'evolució de diferents patologies**: lesions maculars, retinopatia diabètica, degeneració macular, edemes de papil·la, tumors, etc., que mostren patrons característics.

La injecció intravenosa de fluoresceïna pot ser utilitzada també per a examinar l'iris: patologia tumoral, oclusions vasculares, etc.

1.FLUORESCÈINA

1.3. RAM

VIA TÒPICA ben tolerat, encara que:

- Produeix irritació local (pels anestèsics usats en combinació).
- Acoloreix les lents de contacte blanques (no s'han d'usar si el pacient porta lentilles, i tampoc no s'ha de posar les lentilles poc després d'usar fluoresceïna).

VIA SISTÈMICA (INTRAVENOSA):

- Vòmits i nàusees (15-30 s després d'aplicació, millor aplicar lentament).
- Cefalees.
- Reaccions al·lèrgiques (urticària, prurit, en rares ocasions espasmes laringis, hipotensió aguda o xoc anafilàctic).
- Pell groga i orina tenyida.

TEMA 10: AGENTS DE DIAGNOSI D'APLICACIÓ TÒPICA

2. ALTRES

ROSA DE BENGALA

- Derivat de la fluoresceïna (diclortetrahidrofluoresceïna).
- S'aplica tòpicament a l'1%.
- Millor que la fluoresceïna per a la diagnosi de queratitis (tenyeix de roig les cèl·lules necrosades).
- Certa activitat antimicrobiana (després de la seua aplicació no es poden prendre mostres per a la diagnosi microbiològica).
- Bona tolerància però més irritant que fluoresceïna, per la qual cosa s'utilitza simultàniament amb anestèsics locals.
- Tenyeix la pell de groc ràpidament, es recomana rentar la pell immediatament després de la seua aplicació.

TEMA 11: IATROGÈNIA I MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR

1. IATROGÈNIA

1.1. INTRODUCCIÓ

1.2. PATOLOGIES OCULARS INDUÏDES PER FÀRMACS:

- Patologia de les parpelles i teixits adjacents
- Patologia de la conjuntiva
- Patologia de la secreció lacrimal
- Patologia de la pupil·la i de l'acomodació
- Patologia de la còrnia
- Patologia del cristal·lí
- Patologia de la retina
- Patologia del nervi òptic
- Resum

1.3. INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES MÉS IMPORTANTS A NIVELL OCULAR

M^a Carmen González Mas
Grau Òptica i Optometria

TEMA 11: IATROGÈNIA I MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR

IATROGÈNIA: Es defineix com tot aquell trastorn generat al pacient per un tractament o un examen mèdics.



Ens centrarem en la **IATROGÈNIA OCULAR.**

- Totes les famílies de fàrmacs són susceptibles de produir reaccions adverses en l'organisme i algunes també a nivell ocular.
- No tot el globus ocular respon igual als medicaments.
- Els fàrmacs indueixen patologies oculars que poden ser reversibles o irreversibles.
- Les patologies oculars poden ser produïdes per l'acció directa del fàrmac després de l'administració o per acció indirecta.

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LES PARPELLES I TEIXITS ADJACENTS INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ **AL·LÈRGIES**, en forma d'edema i eritema.

Molts fàrmacs (**antibiòtics**, **AINEs**, etc.) i substàncies cosmètiques produeixen al·lèrgies. En fases inicials de tractaments amb **antitiroidals** (**carbimazole**) o **iode radioactiu** es pot produir edema periorbital i exacerbació de l'exoftàlmia.

El **carbonat de liti** (trastorn bipolar), **glucocorticoides continuats** i **isotretinoïna** (derivat de la vitamina A) indueixen exoftàlmia aguda.

Niacina (vitamina B3) pot produir edema de les parpelles.



❑ **REACCIÓ DE FOTOSENSIBILITAT**: reacció exagerada al sol en presència d'un fàrmac en sang o teixits: en les parpelles apareix eritema, edema, vesícules, butllofes amb prurit (similar a les cremades produïdes per l'exposició excessiva al sol). Aquestes lesions es presenten en les zones exposades a la llum i poden revertir en 2-7 dies després de suspendre el fàrmac. A vegades queda una marcada hiperpigmentació que pot durar mesos. Solen aparèixer amb tractaments de **sulfamides i tetraciclins** (antimicrobians), **diürètics tiazídics** (**hidroclorotiazida**), **fenotiazines** (neuroleptics, ex: **clorpromazina**).

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LES PARPELLES I TEIXITS ADJACENTS INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ **DECOLORACIÓ DE CELLES I PESTANYES** (poliosi) amb **antimalàrics** (quinina).

❑ **CANVIS EN EL COLOR DE LA PELL** (matís bronze o gris-morat, blavós) de parpelles (també en la pell de cap i coll) amb **clorpromazina** (fenotiazines) a dosis elevades. Ocrònosi ocular per acumulació de **sals de plata** o **adrenalina** en el fòrnix.



Pérez Lizárraga *et al.* 2015

❑ **ALOPÈCIA** de les parpelles i celles per **isotretinoïna** i **actinomicina D** (antibiòtic polipeptídic que impedeix la duplicació d'ADN bacterià i cèl·lules tumorals).

❑ **CONTRACCIÓ DEL MÚSCUL DE LES PARPELLES.** Poden produir-la **fàrmacs simpaticomimètics**.

❑ **DERMATITIS DE CONTACTE:** **antibiòtics** (penicil·lina G, amoxicil·lina, neomicina), **miòtics** (pilocarpina, neostigmina).

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LA CONJUNTIVA INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ **CONJUNTIVITIS AL·LÈRGICA** generalment per aplicació tòpica de fàrmacs (**antibiòtics** com sulfamides o cloramfenicol, també **AINEs**). És molt rara per administració sistèmica de fàrmacs. No obstant això, hi ha fàrmacs d'ús oral que poden produir conjuntivitis al·lèrgica:

- antibiòtics (a vegades produeixen conjuntivitis fol·licular)
- antidiabètics (sulfonilurees: **clorpropamida**)
- antiepilèptics i/o neurolèptics (**fenobarbital, fenitoïna, carbamazepina**)
- AINEs (salicilats, fenilbutazones, tipus pirazolones)
- beta-blocadors cardioselectius (**practolol**)
- **quimioteràpics** (oncologia)

Poden donar la síndrome de Stevens-Johnson, que és un eritema multiforme molt greu, que amenaça la vida i la visió del pacient.

❑ **CONJUNTIVITIS VÍRICA O MICÒTICA** (també podria ser bacteriana)

- **glucocorticoides**, per baixada de defenses.

❑ **BLEFAROCONJUNTIVITIS**

- **isotretinoïna**

❑ **DEPÒSITS PIGMENTATS EN LA CONJUNTIVA**

- **sals d'or** (auriasi -crisiasi- de la conjuntiva, tractament d'artritis reumatoide)
- **tetraciclines**

❑ **HEMORRÀGIES SUBCONJUNTIVALS:**

- **salicilats, anticoagulants orals (cumarines: Sintrom®)**

PATOLOGIA DE LA SECRECIÓ LACRIMAL INDUÏDA PER FÀRMACS

□ DISMINUCIÓ DE LA SECRECIÓ LACRIMAL (ULL SEC):

- Anticolinèrgics (també anomenats antimuscarínics o parasimpaticolítics): **ATROPINA**
- Antihistamínics: **EBASTINA**
- Neurolèptics com **fenotiazines**
- Benzodiazepines (ansiolítics)
- Antidepressius tricíclics
- **ISOTRETINOÏNA**
- **NIACINA**
- Beta-blocadors
- **Anticonceptius orals**

□ AUGMENT DE LA SECRECIÓ LACRIMAL:

Colinèrgics (parasimpaticomimètics): **PILOCARPINA** (agonistes directes). També colinèrgics anticolinesteràsics (agonistes indirectes, inhibeixen l'acetilcolinesterasa): **RIVASTIGMINA** (aquest s'usa per a la demència tipus Alzheimer i altres demències).

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LA PUPIL·LA I DE L'ACOMODACIÓ INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ MIOSI:

- Colinèrgics (parasimpaticomimètics) directes i indirectes.
- Opiacis ([morfina](#))

❑ IRITIS:

- Colinèrgics (parasimpaticomimètics) directes i indirectes.
- Fàrmacs antimalàrics ([cloroquina](#), [quinina](#))

❑ MIDRIASI:

També poden produir cicloplegia ←

- Anticolinèrgics (també anomenats antimuscarínics o parasimpaticolítics): [Atropina](#)
- Antihistamínics i en general tots els que tenen algun efecte antimuscarínic.
- Estimulants del sistema nerviós central: [Amfetamines](#), [cocaïna](#).
- Simpaticomimètics com [adrenalina](#) (contrauen el múscul radial de l'iris), o altres com els agonistes α -adrenèrgics vasoconstrictors usats en cas de refredat comú o descongestió ocular ([nafazolina](#)).

La dilatació de la pupil·la pot precipitar glaucoma d'angle tancat en alguns pacients propensos.

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LA PUPIL·LA I DE L'ACOMODACIÓ INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ AUGMENT DE LA PRESSIÓ INTRAOCULAR, PODEN DERIVAR EN GLAUCOMA:

- Tots els que produeixen midriasi (fàrmacs amb activitat antimuscarínica i altres).
- Els **glucocorticoides**, sobretot en persones amb predisposició genètica (disminueixen el drenatge d'humor aquós).

❑ DISMINUCIÓ DE LA PRESSIÓ INTRAOCULAR:

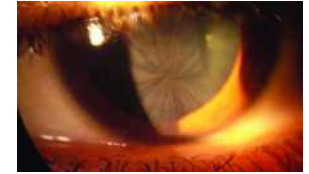
- **Beta-blocadors** ús oral (antagonistes dels receptors β -adrenèrgics: són antiarrítmics, antihipertensius, per a tractament d'angina de pit i període posterior a un atac al cor).
Ex: **propranolol: sumial®** (el bloqueig de receptors β -adrenèrgics disminueix la producció d'humor aquós).
- **Digoxina** (cardiotònic, s'usa per a insuficiència cardíaca, i afavoreix l'eliminació d'humor aquós).
- **Cànnabis** (disminueix producció d'humor aquós i facilita eliminació, cal fumar-ne molt per a notar beneficis en nivells alts de PIO).
- **Alcohol** (vasodilatador lleu, afavoreix l'eliminació d'humor aquós, petites dosis, però els riscos són majors que els beneficis).

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LA CÒRNIA INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ QUERATITIS:

- Els **anestèsics locals** si s'apliquen sovint (tetracaïna, oxibuprocaïna).
- Els **glucocorticoides tòpics**, sobretot si hi ha infecció per fongs o herpes simple, perquè poden arribar a produir queratitis severa, úlceres i perforacions oculars.



Còrnia verticil·lada

❑ **DEPÒSITS DE FINS GRÀNULS** grisos o groc-marró en l'epiteli corneal (còrnia verticil·lada); no afecta seriosament la visió, però produeixen halos i fotofòbia:

- Fàrmacs **antimalàrics** (antipaludisme): **cloroquina** i altres.
- **Amiodarona** (antiarrítmic).
- **AINEs** (àcids acètics: **indometacina**).
- **Fenotiazines** (neuroleptics, exemple: **clorpromazina**).

❑ **DEPÒSITS EN L'ESTROMA CORNEAL** (capa intermèdia de la còrnia, formada per col·lagen; no solen afectar la visió):

- **Sals de metalls pesants**.
- **AINEs** (àcids acètics: **indometacina**).
- **Fenotiazines** (ex: **clorpromazina**; també poden produir pigmentació de la membrana de Descemet i de l'endoteli, parts més internes de la còrnia).

❑ **OPACITATS** (dificulten la visió):

- Els mateixos que formen depòsits en l'estroma.
- **Isotretinoïna**.
- **Tamoxifèn**.

❑ **CALCIFICACIONS** (poden dificultar la visió):

- **Isotretinoïna/ Àcid hialurònic** (llàgrimes artificials, tema 6).

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DEL CRISTAL·LÍ INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ OPACITATS (CATARACTES) SUBCAPSULARS POSTERIORIS (les més freqüents):

- Els **glucocorticoides** orals i els tòpics oftàlmics i d'altres tipus (òtics, per la pell o administrats per inhalació). Les opacitats són irreversibles i dificulten la visió. **MOLT IMPORTANT!**

❑ CATARACTES SUBCAPSULARS ANTERIORS (no alteren molt la visió)

- **Fenotiazines**
- **Sals d'or**
- **Amiodarona**

❑ CANVIS EN LA REFRACCIÓ

❑ **MIOPIA** (se suposa que es produeix per canvis en la hidratació del cristal·lí; és transitòria i reversible)

- **Inhibidors de l'anhidrasa carbònica** (**acetazolamida**) (TEMA 3)
- **Diürètics tiazídics**
- **Fenotiazines**
- **Sulfamides, tetraciclines**
- **Parasimpaticomimètics** (miòtics: **Pilocarpina**) (TEMA 2 i 3).

❑ **CICLOPLEGIA**

- **Anticolinèrgics, antimalàrics, fenotiazines**

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LA RETINA INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ HEMORRÀGIES RETINALS

- AINEs: Salicilats, pirazolones (tema 5)

❑ OCLUSIONS VASCULARS RETINALS

- Anticonceptius orals
- SALS D'OR
- AMIODARONA

❑ **RETINITIS PIGMENTÀRIA** (depòsits marrons o blanquinosos-groguencs en la màcula; pot anar acompanyada d'edema macular; produeix pèrdua de visió, depenent de la dosi)

- Fenotiazines
- TAMOXIFÈN

❑ ALTERACIÓ DE LA VISIÓ PER INTOXICACIÓ POR GLUCÒSIDS CARDIOTÒNICS

(**DIGOXINA, DIGITOXINA**): Apareixen enlluernaments, lluentors, alteració de la visió de colors, escotomes centrals amb disminució d'agudesesa visual a causa de la lesió de fotoreceptors, al·lucinacions visuals.

❑ EDEMA MACULAR QUÍSTIC

- NIAZINA
- TAMOXIFÈN



Escotoma central

TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DE LA RETINA INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ MACULOPATIA EN ULL DE BOU

- **Antimalàrics (derivats de 4-aminoquinolones: CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA;** també s'usen per a l'artritis reumatoide i lupus eritematós)
- **VIGABATRINA** (antiepilèptic).

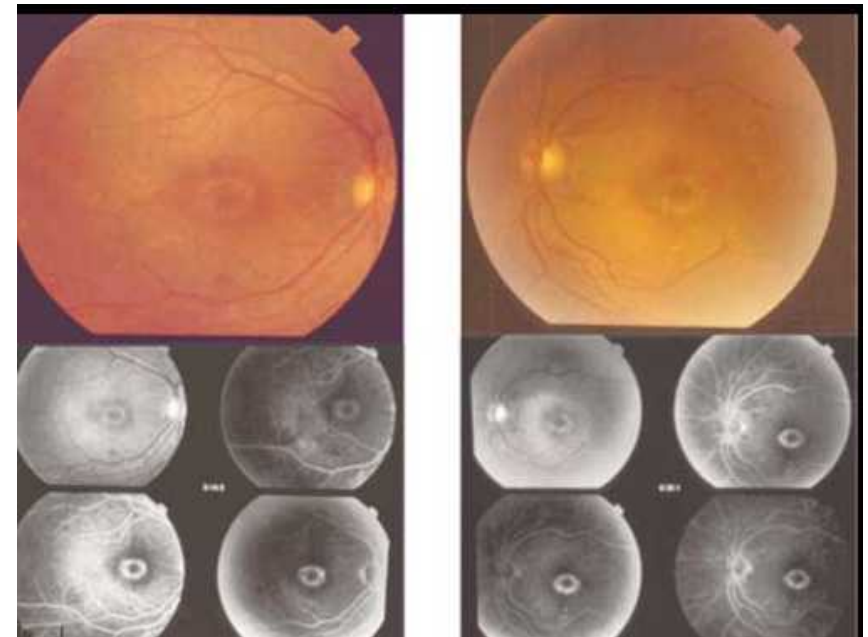
Pot provocar defectes campimètrics.

Aquestes substàncies tenen afinitat pels teixits amb melanina, com la capa pigmentària de la retina. També poden lesionar els fotoreceptors, per això produeixen aquesta típica lesió.

Aquest efecte és dependent de la dosi. Pot ser irreversible.

❑ FIBROPLÀSIA RETROLÈNTAL O RETINOPATIA DEL PREMATUR

- Causada per oxigen hiperbàric en nadons prematurs.
Es dona cada vegada menys.



Imatge clínica d'ull de bou
(Orozco & Ruiz. *Rev Mex Oftalmol*, 79, 51-53, 2015)

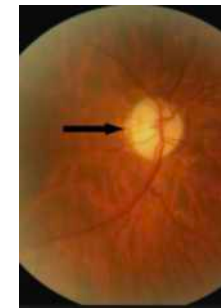
TEMA 11: IATROGÈNIA

PATOLOGIA DEL NERVI ÒPTIC INDUÏDA PER FÀRMACS

❑ **NEURITIS ÒPTICA**, sempre bilateral i d'inici ràpid, hiperèmia i edema de la fòvea del nervi òptic que pot comportar atrofia òptica, i per tant pèrdua d'agudesesa visual.

És un signe de sobredosificació reversible o parcialment reversible.

- Antituberculosos (**ETAMBUTOL, ISONIAZIDA**: poden donar pèrdua de color roig i verd)
- Fenotiazines
- Digitàlics (pèrdua visió verd i groga)
- **DISULFIRAM** (tractament de l'alcoholisme)
- **TAMOXIFÈN**
- **CLORAMFENICOL**



Neuritis òptica

❑ **PSEUDOTUMOR CEREBRAL O PAPIL·LEDEMA** (papil·la de vora borrosa i elevada, hiperèmica, amb hemorràgies). Sol ser deguda a una hipertensió intracranial benigna, per augment de pressió del LCR sense evidència de tumor cerebral o qualsevol altra malaltia cerebral. Pot conduir a atrofia del nervi òptic i amaurosi transitòria.

- **Glucocorticoides**, sobretot després de retirada brusca.
- Antibiòtics tipus **tetraciclines**
- **ISOTRETINOÏNA**
- Anticonceptius orals

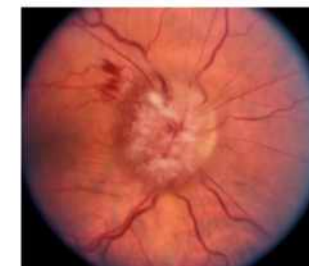


IMAGEN CORTESIA DE JAMES GARRITY, MD.

Papil·ledema

TEMA 11: IATROGÈNIA

ALTRES PATOLOGIES OCULARS INDUÏDES PER FÀRMACS

❑ PTOSI

Toxina botulínica A

❑ NISTAGME

Liti, alcohol

Benzodiazepines

Fenotiazines i antiepilèptics

Salicilats (AAS)

❑ PARÀLISI DE MÚSCULS EXTRAOCULARS

Antimalàrics (cloroquina)

Digitàlics (digoxina i digitoxina)

Sulfamides

Sals d'or

❑ MOVIMENTS INVOLUNTARIS OCULARS i MÚSCULS EXTRAOCULARS

Levodopa (tractament malaltia de Parkinson)

❑ AL·LUCINACIONS VISUALS

Per la seua acció a nivell del SNC: ketamina (anestèsic), salicilats, atropina, digitàlics, Levodopa i altres fàrmacs per al tractament del Parkinson, cànnabis.

❑ CEGUESA CORTICAL TRANSITÒRIA

També per la seua acció a nivell del SNC: ciclosporina (immunodepressor), dosis molt elevades de salicilats, mètodes de diagnosi com l'arteriografia.

TEMA 11: IATROGÈNIA: Resum

LLISTA DE FÀRMACS QUE PRODUEIXEN MÉS IATROGÈNIA OCULAR

❑ GLUCOCORTICOIDES

- Exoftàlmia
- Conjuntivitis vírica i micòtica
- Augment de PIO. Pot produir glaucoma.
- Queratitis
- Cataractes subcapsulars posteriors
- Pseudotumor o papil·ledema



❑ ANTIMALÀRICS (CLOROQUINA)

- Poliosi
- Depòsits de grànuls fins en la còrnia
- Iritis
- Canvis en la refracció: cicloplegia
- Maculopatia en forma d'ull de bou
- Paràlisi de músculs extraoculars



❑ NEUROLÈPTICS TIPUS FENOTIAZINA (CLORPROMAZINA)

- Reacció de fotosensibilitat
- Canvis en el color de la pell de les parpelles
- Disminució de secreció lacrimal
- Depòsits de grànuls fins en la còrnia, en l'estroma corneal i opacitats
- Cataractes subcapsulars anteriors, canvis en la refracció: cicloplegia, miopia
- Retinitis pigmentària, neuritis òptica, nistagme



TEMA 11: IATROGÈNIA: Resum

ALTRES FÀRMACS QUE PRODUEIXEN IATROGÈNIA OCULAR

- ❑ ANTIBIÒTICS (sulfamides, tetraciclins...)
- ❑ AINEs
- ❑ ANTICONCEPTIUS ORALS
- ❑ SALS DE METALLS PESANTS
- ❑ ISOTRETINOÏNA
- ❑ QUIMIOTERÀPICS (ONCOLOGIA: TAMOXIFÈN, ACTINOMICINA D)
- ❑ AMB ACTIVITAT ANTIMUSCARÍNICA (ATROPINA, antihistamínics i altres)

TEMA 11: IATROGÈNIA

1.5. INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES MÉS IMPORTANTS A NIVELL OCULAR

Consisteixen en el canvi d'efecte d'un fàrmac per l'administració prèvia o simultània d'altre.

□ AAS & ACETAZOLAMIDA (IAC, antiglaucomatós, tema 3)

L'AAS provoca una disminució de l'eliminació renal (filtració glomerular) d'ACZ i el desplaça de la unió a PP, per la qual cosa augmenten els nivells sèrics d'ACZ i és tòxic.

□ BETA-BLOCADORS: BB (ANTAGONISTES DELS RECEPTORS B-ADRENÈRGICS) &

TEOFILINA: L'estimulació de R β 2-adrenèrgics produeix augment de freqüència i contracció cardíaca, broncodilatació, gluconeogènesi, **augmenta la producció d'humor aquós (els BB fan el contrari).**

Els beta-blocadors provoquen broncoconstricció, poden contrarestar l'efecte de la teofilina (broncodilatador, que s'usa en cas d'asma).

S'ha observat en BB d'ús oftàlmic (timolol). Tema 3.

□ BETA-BLOCADORS & DIGOXINA

Poden sumar-se els efectes i donar una depressió cardíaca. Aquesta interacció ha sigut observada amb BB d'ús oftàlmic.

□ BETA-BLOCADORS & VERAPAMIL

Poden sumar-se els efectes i produir hipotensió i disfunció cardíaca. Aquesta interacció ha sigut observada amb BB d'ús oftàlmic.

□ BETA-BLOCADORS & INSULINA

Els BB augmenten secreció insulina. Pot donar-se una hipoglucèmia a dosis "normals d'insulina", s'hauria d'abaixar la dosi d'insulina. Aquesta interacció no ha sigut estudiada en BB d'ús oftàlmic.

A nivell sistèmic: □ **BETA-BLOCADORS & AINEs:** Els AINEs fan pujar la pressió arterial.

TEMA 11: MANIFESTACIONS A NIVELL OCULAR DE MALALTIES SISTÈMIQUES (segona part del tema)

- DIABETIS
- HIPERTENSIÓ ARTERIAL
- SIDA
- ALTRES MALALTIES
- EMBARÀS

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

- ❖ **DIABETIS.** És la primera causa de ceguesa per una malaltia sistèmica (en els països desenvolupats la principal causa de ceguesa és la DMAE; en el món en general són les cataractes). **El malalt no allibera suficient insulina** (tipus I, autoimmune, en joves, i tipus II, en adults). Els nivells de glucosa en sang són elevats, per damunt de 120 mg/100mL en dejuni. Dona poliúria, polidípsia, polifàgia, visió borrosa, pèrdua de massa muscular, etc.
- ❖ Els nivells alts de glucosa en sang poden arribar a provocar coma diabètic (acidosi metabòlica). A més, el fet que en la diabetis no controlada els teixits no puguen usar la glucosa condueix a mitjà i a llarg termini a alteracions multiorgàniques, sobretot en el cor, nervis perifèrics, vasos sanguinis grans (infarts, apoplexies) i petits, ronyons, fetge, pell. **A NIVELL OCULAR:**
 - **GLAUCOMA: D'angle tancat** (és més freqüent en pacients diabètics)
Neovascular (a causa de la proliferació de teixit fibrovascular en l'angle, ix menys humor aquós). PIO molt elevada i molt de dolor.
 - **CATARACTES:** Més freqüents i més prompte en diabètics. En forma de flocs de neu en diabetis tipus I juvenil. En adults diabètics són iguals a la resta de pacients.
 - **CANVIS EN LA REFRACCIÓ:** Prevalença de la miopia en diabètics.
Alteracions transitòries.
 - **PARÀLISI DELS PARELLS CRANIALS.**



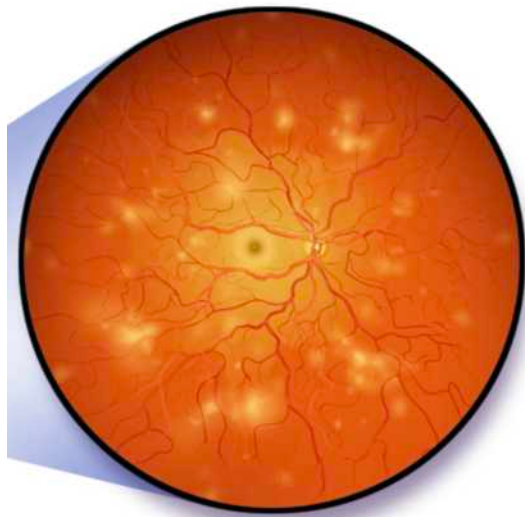
Cataracta en floc de neu

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

❖ DIABETIS

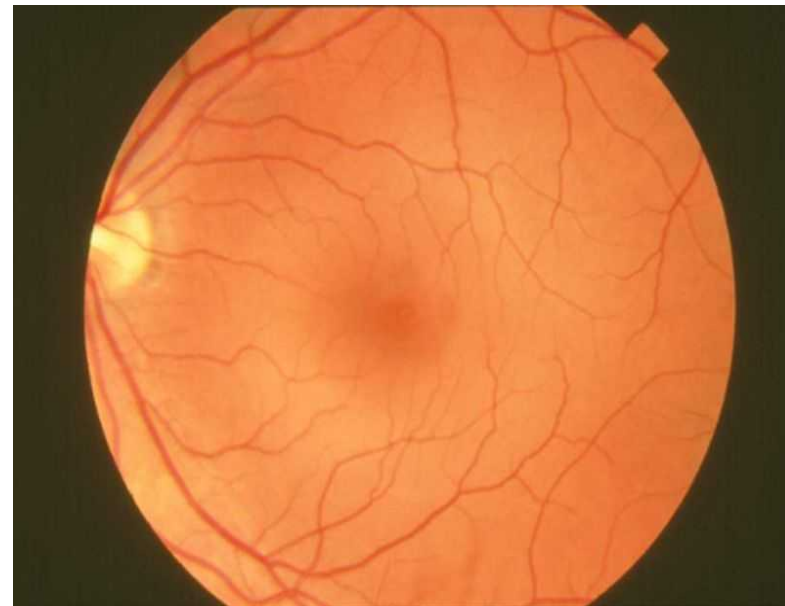
**A NIVELL OCULAR, EL PROBLEMA MÉS GREU ÉS:
RETINOPATIA DIABÈTICA:**

RD no proliferativa lleu-moderada: Lesions característiques: **Microaneurismes** (es veuen punts rojos, < 125 micres), **hemorràgies intraretinals** per trencament d'un aneurisma (dilatació anormal) d'un capil·lar o vènula, **exsudats durs** (depòsits blancs-groguencs) compostos per lípids i lipoproteïnes sèriques procedents de microaneurismes i vasos.



Retinopatia no proliferativa

Imatge de Blausen.com staff (2014).
Medical gallery of Blausen Medical



Retina sana

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

❖ DIABETIS

RETINOPATIA DIABÈTICA:

TRACTAMENT: Control de glucosa i pressió arterial. Casos greus: làser focal, fotocoagulació, vitrectomia.

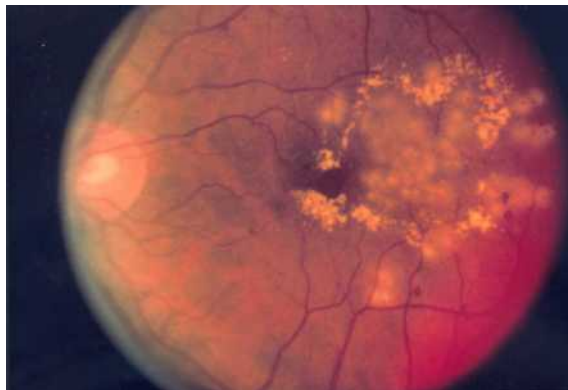
RD NO PROLIFERATIVA GREU O MOLT GREU. Lesions característiques:

Exsudats blans i blans procedents de microinfarts de fibres nervioses, venes amb dilatacions i estenosi (forma de rosari). **Anomalies microvasculars retinals**, d'alta permeabilitat.

Edema macular, per acumulació de líquid en la màcula. És greu quan l'edema està a menys de 500 micres de la fòvea o quan és molt gran.

RD PROLIFERATIVA, ÉS D'ALT RISC. Lesions característiques:

Neovascularització per la isquèmia, en retina o papil·la (vasos anòmals amb extravasacions que provoquen edemes), proliferació de teixit fibrós, aïllat o com a suport als nous vasos, que pot originar hemorràgia vítria o subhialoidal o desprendiment de retina.



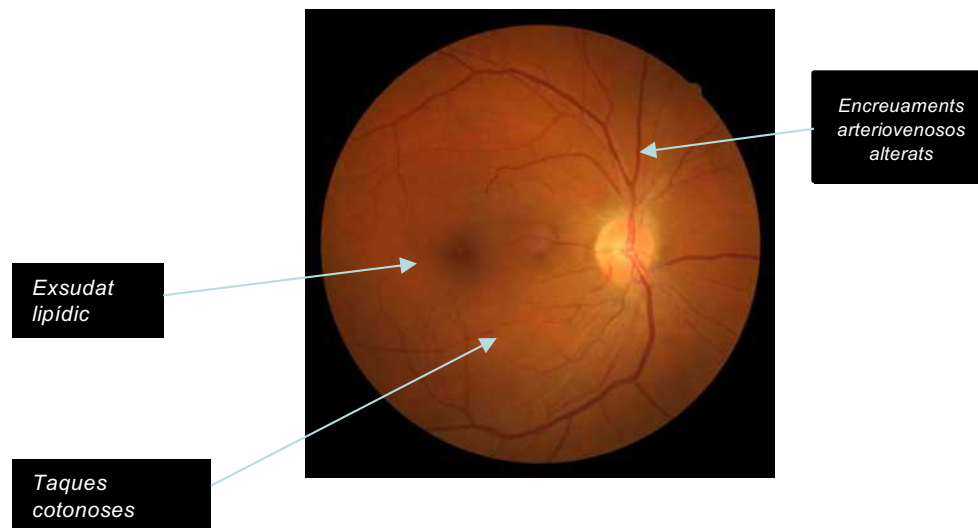
TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

❖ **HIPERTENSIÓ ARTERIAL.** Accelera canvis en la paret vascular, la qual cosa comporta possibles problemes vasculars en ronyons, cervell, cor i **retina**.

Els vasos sanguinis augmenten el seu to muscular, ocasionen vasoconstricció, hiperplàsia de la paret i esclerosi (enduriment) per a aguantar l'estrès mecànic de HTA contínua.

A nivell ocular provoca la RETINOPATIA HIPERTENSIVA:

- Estrenyiment de les arterioles retinals.
- Obstruccions venoses en els encreuaments arteriovenosos, obstruccions arterials, hemorràgies.
- Poden trencar-se les parets vasculars de la retina, amb alliberament d'exsudats lipoides, edema retinal, hemorràgies i microaneurismes.
- Oclusió total dels vasos, amb la consegüent isquèmia, edema retinal isquèmic, amb exsudats cotonosos, hemorràgies profundes, despreniments retinals.



- Pot donar-se un macroaneurisma arterial retinal (65% dels casos). Aquest últim es produeix més en dones, és una dilatació de grans artèries i arterioles. Provoca hemorràgies i edema macular. Si afecta la fòvea, l'agudesesa visual passa a ser del 0,1% en el 50%.

TRACTAMENT: *Betablocadors, blocadors de canals de Ca, diürètics, etc.*

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

❖ **SÍNDROME D'IMMUNODEFICIÈNCIA ADQUIRIDA.** Pot provocar trastorns a nivell de qualsevol segment ocular, normalment a conseqüència d'infeccions oportunistes o tumors.

A nivell del segment anterior:

Síndrome d'ull sec, conjuntivitis bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*), vírica (virus herpes), fúngica (*Candida*), degudes a fàrmacs, lesions tumorals en la conjuntiva, lesions corneals, uveïtis anterior.

A nivell del segment posterior:

Retinopatia per VIH: microangiopatia generalment asimptomàtica, amb exsudats cotonosos, hemorràgies retinals petites, etc., que no solen deixar seqüeles.

Retinopatia per CMV: molt greu. La infecció arriba per via hematògena i produeix necrosi en totes les capes retinals. Donen lesions en flamerades (lesions cotonoses amb moltes hemorràgies) que poden deixar greus seqüeles. Al principi pot ser asimptomàtic o associar-se a miodesòpsies i/o pèrdua de camp visual. Tractament: ganciclovir.

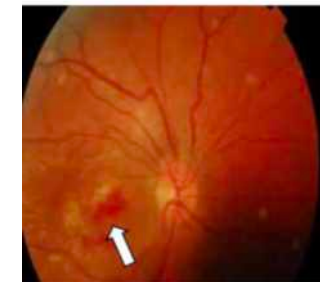
Retinitis herpètica (virus varicel·la-zòster). Dona necrosi retinal externa progressiva, que pot provocar despreniment de retina i ceguesa.

Corioretinitis per *Toxoplasma*, *Pneumocystis carinii*, tuberculosa.

Endoftalmitis per *Candida* (drogoaddictes via parenteral). També per estafilococcus (sol ser la primera manifestació de VIH).

Sífilis: vitritis, neuroretinitis, vasculitis. Tractament: penicil·lina G.

A nivell d'òrbita: limfoma.



Retinopatia per citomegalovirus

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

ALTRES MALALTIES

- ❖ **Hipovitaminosi A.** La primera causa de ceguesa en xiquets de països subdesenvolupats.

Pot comportar:

Xeroftàlmia conjuntival, disminució del temps de trencament de la pel·lícula lacrimal. Xerosi corneal (queratitis puntejada superficial), endoftalmitis, taques de Bitot (plaques de queratinització), amb aspecte escumós en la seua superfície per infecció bacteriana (*Corynebacterium xerosis*).

Alteracions focals i de camp.



Taques de Bitot

Imatge de *Martínez Elgarresta et al.* Anales de Pediatría, 72, 92-92, 2010.

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

ALTRES MALALTIES

❖ **ALBINISME.** Deficiència en la síntesi del pigment melanina per part dels melanòcits (hi ha diferents nivells de tirosinasa). De dos tipus: oculocutani (afecta ulls, pell i cabells) i ocular. Solen haver-hi síndromes associades (alteracions en la coagulació, en els nivells de leucòcits, etc.).

Sol aparèixer:

- Nistagme horitzontal o rotatori.
- Iris de color blau grisenc, que presenta defectes. A vegades es veuen rojos per absència total de melanina.
- Absència de pigmentació i hipoplàsia foveal, i és visible la vascularització coroidal. Els vasos retinals no envolten la màcula.
- Binocularitat defectuosa.
- Defecte de refracció, des de miopia elevada fins a hipermetropia elevada, també astigmatisme.



TRACTAMENT OCULAR:

- Ulleres amb filtres solars.
- Ajudes contra debilitat visual en adults.
- Tractament quirúrgic en estrabisme o nistagme.

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

ALTRES MALALTIES

❖ **Hipertiroidisme.** Normalment és degut a una malaltia autoimmune (Graves-Basedow). L'organisme genera uns anticossos que s'uneixen als receptors de l'hormona de la hipòfisi TSH i aconseguen estimular-hi l'hormona TSH, la qual s'encarrega d'estimular al seu torn la producció d'hormones tiroïdals, T4 i T3, responsables del metabolisme. Apareix sobretot en dones menors de 35 anys, hi ha predisposició genètica (malaltia familiar), associada a situacions d'estrès alt.

Aquesta malaltia provoca molts efectes sistèmics: primesa, polifàgia, poliúria, polidípsia, nerviosisme, tremolor, hipocolesterolèmia, taquicàrdia, arrítmies, caiguda de cabells, hiperhidrosi... A nivell ocular pot aparèixer:

Oftalmopatia no infiltrativa: Hi ha una retracció de la parpella superior i de la inferior per una contractura dels músculs palpebrals, que són els que obrin i tanquen l'ull. S'aprecia l'ull més obert, per la qual cosa es veu més l'escleròtica. No hi ha autèntica protrusió.

Oftalmopatia infiltrativa que comporta exoftàlmia. Es caracteritza per infiltració (acumulació) en el teixit retrobulbar de cèl·lules de caràcter inflamatori-reactiu (mastòcits, macròfags, limfòcits, fibroblasts...). També pot aparèixer edema. Comporta la protrusió de l'ull cap avant. Pot arribar a produir queratitis, glaucoma, retinitis (només en casos molt greus).



TRACTAMENT:

Tractament per a reduir els nivells d'hormones tiroïdals (Carbimazole). **A nivell ocular:** Ulleres de sol protectores, llàgrimes artificials, no prendre sal, alçar la capçalera del llit. Casos oculars greus: glucocorticoides, cirurgia.

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

ALTRES MALALTIES

- ❖ **Connectivopaties.** Són trastorns del teixit connectiu que poden produir diferents graus d'afectació ocular. **Solen ser malalties autoimmunes i apareixen més en dones.** Destaquen:
 - ✓ **Esclerodèrmia.** Acumulació de col·lagen en diferents teixits de l'organisme, com pell, esòfag, pulmó, ronyó, cor. En els ulls provoca **esclerosi palpebral, queratoconjuntivitis seca, alteracions retinals, oclusions vasculares, paràlisis oculomotores.**
 - ✓ **Lupus eritematós sistèmic.** L'organisme crea anticossos contra diferents teixits de l'organisme. Afecta pell, boca, articulacions, ronyó, sistema nerviós, alteracions hematològiques, pleura... En els ulls provoca **lupus discoide de la parpella (taca amb forma d'ales de papallona), síndrome de Sjögren secundària, escleritis, lesions vasculares retinals, hemorràgies, paràlisis oculomotores, neuritis òptica.**



TRACTAMENT DEL LUPUS:

Corticoides, immunodepressors, antimalàrics (cloroquina, quinina), anticossos monoclonals (belimumab)

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

ALTRES MALALTIES

❖ **Connectivopaties.**

- ✓ **Artritis reumatoide.** Produeix inflamació crònica sobretot de les articulacions, encara que pot afectar també pulmó, cor, sang. En els ulls pot provocar **queratoconjuntivitis seca, epiescleritis i escleritis, escleromalàcia, úlcera corneal, vasculitis retinal, exsudats cotonosos.**

TRACTAMENT: De 1a elecció?: Antipalúdics (cloroquina, hidroxicloroquina).
Molta cura amb les RAM oculars: revisions cada sis mesos. També glucocorticoides, AINEs, agents biològics (anticossos monoclonals)



Escleromalàcia: trastorn ocular en el qual es produeix desvitalització de l'escleròtica. L'úvea pigmentada queda exposada, i pot desenvolupar-se glaucoma, cataractes i despreniment de retina.

- ✓ **Altres connectivopaties: granulomatosi de Wegener, polimiositis, pseudoxantoma elàstic, síndrome de Sjögren, panarteritis nodosa, etc.**

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

ALTRES MALALTIES

❖ **Varicel·la.** Infecció produïda pel virus varicel·la-zòster (herpesvirus).

La primera infecció pot ser asimptomàtica o produir l'afectació generalitzada. Queda en estat latent en un gangli sensitiu. La seua reactivació i replicació indueix l'aparició de lesions en el nervi sensitiu més pròxim al gangli (herpes zòster).

Pot aparèixer:

- Conjuntivitis aguda
- A vegades queratitis pseudodendrítiques (diferents de la de l'herpes simple)

També:

- Queratitis estromal
- Uveïtis anterior
- Retinitis
- Neuritis
- Lesions vesiculars o papulars en parpelles
- Queratopatia neurotròfica
- Durant l'embaràs causa lesions molt greus al fetus, fins i tot a nivell ocular.

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

ALTRES MALALTIES

❖ MALALTIES HEMATOLÒGIQUES:

- Sèrie roja: **Anèmia**. Pot donar **retinopatia anèmica** amb hemorràgies retinals i exsudats cotonosos. Pot disminuir l'agudesesa visual. També **neuropatia isquèmica**.
- Sèrie blanca. En **leucèmies** hi pot haver infiltracions en segment anterior i posterior.
- Plaquetes: Les patologies plaquetàries solen comportar hemorràgies vítries, retinals...

❖ MALALTIA D'ALZHEIMER

Per les alteracions a nivell del SNC desenvolupen molts trastorns. A nivell ocular destaca l'**agnòsia**: incapacitat de reconèixer els objectes deguda a la incapacitat de l'escorça cerebral d'entendre les impressions sensorials. També agnòsia espacial i altres símptomes com al·lucinacions simples: fotòpsies.

❖ MALALTIA DE PARKINSON

Tremolor en repòs i rigidesa. A nivell ocular es perd molta capacitat de fixació, es **perd la visió estereoscòpica** (visió en 3D), coordinació ull-mà, binocularitat, motilitat ocular que és imprescindible per a llegir, rastrejar per a percebre objectes, càlcul de la profunditat, distàncies (facilitat per a les caigudes).

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

EMBARÀS

CANVIS OCULARS FISIOLÒGICS

- Canvis de refracció i acomodació per retenció de líquids en la còrnia i el cristal·lí, amb augment de gruix.
- Disminució de PIO.
- Hipermelanosi palpebral o cloasma.
- Alteracions de la pel·lícula lacrimal.
- Disminució de la sensibilitat corneal i aparició de fus de Krukenberg.



*Fus de Krukenberg. Depòsit de pigment en l'endoteli corneal en forma de fus
Imatge del Blog Institucional del
Centre Internacional de Retinosi Pigmentària
Camilo Cienfuegos de l'Havana, Cuba.*

TEMA 11: MANIFESTACIONS DE MALALTIES SISTÈMIQUES A NIVELL OCULAR (segona part del tema)

EMBARÀS

ALTERACIONS INDUÏDES PER L'EMBARÀS

1. **Preeclàmpsia i eclàmpsia.** Es desenvolupa en la segona meitat de l'embaràs. Inclouen HTA, edema i proteïnúria. Incidència del 5%. Apareix més en dones amb HTA crònica prèvia.
Pot comportar:
 - Retinopatia** (contracció d'arterioles de la retina i a vegades hemorràgies i exsudats cotonosos).
 - Despreniment serós de retina.** Bilateral. Distròfia macular.
 - Ceguesa transitòria** en casos greus, al final de l'embaràs o part.
 - Oclusions arterials i venoses de la retina.**
 - Neuropatia òptica.**
 - Hipertensió intracranial benigna.**
2. **Corioretinopatia central serosa.** Sol ser deguda a factors hormonals, d'hipercoagulació, o hemodinàmics. Unilateral, sobretot apareix en el tercer trimestre.
3. **Oclusions vasculars sobretot retinals i coroidals.** Coagulació intravascular disseminada, que pot conduir a despreniment de retina.
4. **Hemorràgies retrohialoidals.** Per esforç en el part.
5. **Melanoma uveal.**
6. **Agreujament de malalties prèvies.** La retinopatia diabètica pot agreujar-se (la diabetis gestacional no suposa risc de desenvolupar retinopatia diabètica).

TEMA 12: PRODUCTES SANITARIS UTILITZATS EN LA NETEJA I CONSERVACIÓ DE LENTS DE CONTACTE

1. CONCEPTE

2. FUNCIONS

3. REQUISITS

4. CLASSIFICACIÓ I COMPOSICIÓ

- de neteja
- d'aclariment
- desinfectants
- d'emmagatzematge
- d'humectació

5. ELECCIÓ DEL KIT

6. RAM

M^a Carmen González Mas
Grau Òptica i Optometria

TEMA 12: PRODUCTES SANITARIS UTILITZATS EN LA NETEJA I CONSERVACIÓ DE LENTS DE CONTACTE

1. CONCEPTE

RD (1082/1991 i 414/1996) regula les condicions tècniques sanitàries dels productes utilitzats (productes sanitaris, Llei del medicament 25/1990) per a la cura i el manteniment de les lents de contacte.

“preparats utilitzats amb finalitats de neteja, aclariment, desinfecció, hidratació, conservació, lubricació, i/o que facilite l'ús de lents de contacte...”

2. FUNCIONS

- Facilitar la inserció, ús i extracció de les lents.
- Mantenir les propietats òptiques i físiques de les lents.
- Reduir els efectes adversos produïts pel seu ús.
- Reduir al màxim el perill d'infecció.

3. REQUISITS

- Compatibilitat amb els teixits, les lents i entre ells.
- Estables, transparents i estèrils.
- Ús còmode.

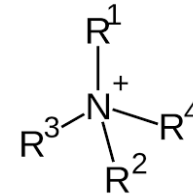
TEMA 12: PRODUCTES SANITARIS UTILITZATS EN LA NETEJA I CONSERVACIÓ DE LENTS DE CONTACTE

4. CLASSIFICACIÓ I COMPOSICIÓ

- PRODUCTES DE NETEJA (SUBSTÀNCIES TENSOACTIVES / ENZIMS)

Separa residus o depòsits adherits a les lents que poden interferir en la visió, en la humectabilitat, en la tolerància, danyar i produir patologies. Els residus poden ser:

- vius (bacteris, fongs, virus, paràsits)
- orgànics (proteïnes, lípids, pol·len, nicotina)
- inorgànics (cosmètics, minerals)



DETERGENTS

CATIÒNICS: **COMPOSTOS D'AMONI QUATERNARI** (ex: POLIQUATERNIUM)

ANIÒNICS: **LAURIL SULFAT SÒDIC**

NO IÒNICS: **ALCOHOL POLIVINÍLIC, POLOXAMINA** (copolímer)

AGENTS OXIDANTS

PERÒXID D'HIDROGEN, PERBORAT DE SODI

AGENTS ENZIMÀTICS

SUBTILISINA

- PRODUCTES D'ACLARIMENT

Arrosseguen la resta d'altres solucions i residus, deixen la lent transparent i correctament hidratada (aigua de l'aixeta no!).

SOLUCIÓ SALINA CONSERVADA (amb **TIMEROSAL, ÀCID ASCÒRBIC, QUELANT: EDTA, BORAT SÒDIC, VISCOSITZANTS, etc.**).

TEMA 12: PRODUCTES SANITARIS UTILITZATS EN LA NETEJA I CONSERVACIÓ DE LENTS DE CONTACTE

4. CLASSIFICACIÓ I COMPOSICIÓ (continuació)

- PRODUCTES DESINFECTANTS (AGENTS FÍSICS / AGENTS QUÍMICS)

Eliminar o inactivar possibles agents patògens. La desinfecció pot ser química o tèrmica.

Antisèptics més utilitzats: **CLORUR DE BENZALCONI, PERÒXID D'HIDROGEN, CLORHEXIDINA, POLIHEXANIDA, POLIAMINOPROPIL BIGUANIDA, MIRISTAMIDOPROPIL DIMETILAMINA**

Desinfecció tèrmica: **solucions salines isotòniques** (només lents que no tinguen contingut en aigua).

- PRODUCTES DE CONSERVACIÓ O EMMAGATZEMATGE

Mantenen les característiques d'esterilitat i adequada hidratació de les lents durant la no utilització. Exemple: **timerosal** o **tiomersal**.

Solen ser pareguts als productes desinfectants.

- PRODUCTES HUMECTANTS-LUBRICANTS

Millora l'expansió de la pel·lícula lacrimal al llarg de tota la superfície de la lent i redueix la sensació de cos estrany en l'ull fins que es produeix la humectació per la mateixa llàgrima.

Són solucions que contenen normalment un **polímer de dextrà, alcohol polivinílic o àcid hialurònic** al qual s'associen conservants, quelants i isotonitzants.

TEMA 12: PRODUCTES SANITARIS UTILITZATS EN LA NETEJA I CONSERVACIÓ DE LENTS DE CONTACTE

4. CLASSIFICACIÓ I COMPOSICIÓ (fin)

- SOLUCIONS MULTIÚS

Condicionen les funcions essencials en un sol producte (una mescla dels anteriors)

5. ELECCIÓ DEL KIT

- Antecedents d'al·lèrgies.
- Material de la lent.
- Estat de la pel·lícula lagrimal i el parpelleig.
- Sistema convencional *versus* d'un sol ús.
- Preu del kit.
- Hàbits personals de l'usuari.
- Simplicitat del kit.

6. RAM

Sobretot deguts als antisèptics: sensació de coentor, enrogiment ocular, molèsties locals i sequedat ocular.

Dany ocular: edema epitelial, queratitis.

Al·lèrgies: Conjuntivitis al·lèrgiques per timerosal, clorhexidina.

Risc d'infecció per destrucció del lisozim, que és necessària per a l'autodefensa ocular, ja que digereix la paret bacteriana (per exemple clorhexidina o agents enzimàtics).