

Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes

Factores de riesgo genético y ambientales



La deficiencia de mielina, la materia grasa que recubre las células nerviosas, es la causa de enfermedades como la esclerosis múltiple, las leucodistrofias y las encefalomielitis, entre otras. Cómo funciona el mecanismo de desmielinización y cuáles son las causas que desencadenan este proceso son, por ahora, objeto de investigación. En el presente trabajo se abordan las características y la etiología de la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, así como la investigación sobre los factores de riesgo genético y ambientales.

SANDRA TORRADES OLIVA
BIÓLOGA.



En el sistema nervioso central (SNC), la mielina está formada por una membrana plasmática de células conocidas como oligodendrocitos, mientras que en el sistema nervioso periférico (SNP) está constituida por otras llamadas células de Schwann. En ambos casos, la membrana mielínica se enrolla y se hace compacta alrededor de las fibras nerviosas, lo que da lugar a una estructura multilaminar y segmentaria, es decir, cada segmento de mielina está formado por un oligodendrocito o una célula de Schwann. La mielina facilita la transmisión de los impulsos nerviosos en los axones de las neuronas.

La composición bioquímica de la mielina es ligeramente diferente en el SNC y SNP, por lo que, si bien hay procesos inflamatorios o errores congénitos del metabolismo que pueden afectar a ambas, hay otras que afectan de modo selectivo.

Algunos autores definen que cualquier enfermedad que afecta de forma preferente a la sustancia blanca (fibras nerviosas) del SNC puede incluirse entre las enfermedades desmielinizantes, con lo que el listado es enorme (tabla 1). Sin embargo, la mayoría de los trastornos desmielinizantes se describen mejor por su etiología. Aun así, en la práctica cotidiana, el término «enfermedad desmielinizante» se suele reservar para la esclerosis múltiple (EM) por ser la más frecuente y representativa de este grupo de trastornos.

Para entender qué es una enfermedad desmielinizante vamos a revisar la EM, puesto que por ser la más común es, también, la más conocida, tanto en el ámbito fisiopatológico como etiopatológico.

Características de la esclerosis múltiple

La EM es una enfermedad que afecta al SNC, es decir, el cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos. Tal como se ha expuesto, alrededor de las fibras nerviosas o axones se encuentra la mielina que ayuda a las fibras nerviosas a conducir los impulsos eléctricos. En la EM se pierde mielina en muchas áreas y queda una cicatriz llamada esclerosis. Estas áreas dañadas se denominan también placas o lesiones.

Cuando se destruye o se daña la mielina o la fibra nerviosa, la capacidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos desde y hacia el cerebro se ve afectada, con lo que aparecen los distintos síntomas de la EM.

Los síntomas que tienen los enfermos de EM varían drásticamente según cada individuo. Entre los más comunes se encuentran: sensibilidad anormal o reducida, alteraciones visuales, torpeza y paridad repentina del control de vejiga, entre otros. Además, la gravedad de los síntomas también varía en cada caso, aunque normalmente se experimentan durante períodos impredecibles.

¿Qué causa la EM?

Aunque se desconoce la causa exacta de la EM, la mayoría de estudios respaldan la idea de que el daño a la mielina se debe a una respuesta anormal del sistema inmunológico del propio organismo afectado.

Normalmente, el sistema inmunológico defiende el organismo de los agentes externos, como los virus y las bacterias. Pero en las enfermedades conocidas como autoinmunitarias, es el organismo el que ataca al propio tejido. De este modo, se cree que la EM es una enfermedad autoinmunitaria en la que el principal objetivo es la aparente destrucción de la mielina.

Tabla 1. Clasificación de enfermedades de la sustancia blanca del SNC

Síndromes desmielinizantes aislados
Leucoencefalomielitis aguda hemorrágica
Encefalomielitis aguda diseminada
Neuritis óptica
Lesiones medulares:
• Miелitis aguda necrotizante
• Miелitis transversa
• Miелopatía crónica progresiva
• Miелopatía posradioterapia
• Miелopatía por HTLV-1
Desmielinización monofásica aislada
Esclerosis múltiple
Recidivante-remitente
Secundaria-progresiva
Benigna
Maligna (Enfermedad de Marbug)
Infantil
Silente
Enfermedad de Devic
Esclerosis concéntrica de Balo
Desmielinización combinada central y periférica
Mielinólisis por desequilibrio osmótico
Esclerosis difusa
Enfermedad de Schilder
Adrenoleucodistrofia
Leucodistrofia metracromática
Leucodistrofia de células globoides
Enfermedad de Canavan
Enfermedad de Alexander
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Por ahora, se desconoce qué impulsa al sistema inmunológico a dañar la mielina, pero la mayoría de investigaciones respaldan la idea de que se trata de una enfermedad de origen multifactorial, es decir, son varios los factores que intervienen en el inicio de la enfermedad, que incluyen, tanto factores genéticos como ambientales.

Una enfermedad multifactorial

Los primeros síntomas de esclerosis múltiple se manifiestan entre las edades de 20 y 40 años, pero el diagnóstico acostumbra a ser más tarde. Esto se debe, tanto a la naturaleza transitoria de la enfermedad como a la ausencia de una prueba diagnóstica específica.

Las personas de raza blanca tienen más del doble de probabilidad de contraer la EM que las de otra raza, y en general, la incidencia es mayor en mujeres que en varones.

La EM es más prevalente en la región norte de Estados Unidos, Canadá y Europa, y la edad de 15 años parece ser significativa en términos del riesgo de contraer la enfermedad. Es decir, algunos estudios indican que una persona que se traslada de una zona de alto riesgo (zona templada) a una zona de bajo riesgo (zona tropical), antes de la edad de 15 años, tiende a adoptar el riesgo (en este caso bajo) de la nueva zona y viceversa. Otros estudios indican que las personas que se trasladan después de la edad de 15 años, mantienen el riesgo de la zona en la que crecieron.

Estos resultados indican que existe un factor ambiental que puede determinar, junto a otros factores, la aparición de la EM. Algunos investigadores sugieren que los enfermos de EM, en la edad de la pubertad, contraen una infección con período de larga latencia. Sin embargo, otros autores indican que existe una cuestión de predilección genética que refleja factores de susceptibilidad racial y étnica.

Por otro lado, distintas investigaciones sugieren que existe una predisposición familiar a presentar EM, pero no se transmite con un patrón mendeliano clásico. Los datos de los árboles genealógicos de familias con más de un miembro afectado concuerdan con la hipótesis de que varios genes no ligados predisponen a la EM.

Se ha identificado el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del cromosoma 6 como un determinante genético de la esclerosis múltiple. El MHC codifica los genes de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) que intervienen en la presentación antigénica a los linfocitos T.

De todos modos, sea cual sea el antígeno diana, la hipótesis más aceptada para explicar el comienzo de la formación de una placa (cicatriz de la esclerosis) es la que implica el paso a través de la barrera hematoencefálica de células T activadas y posteriormente de macrófagos.

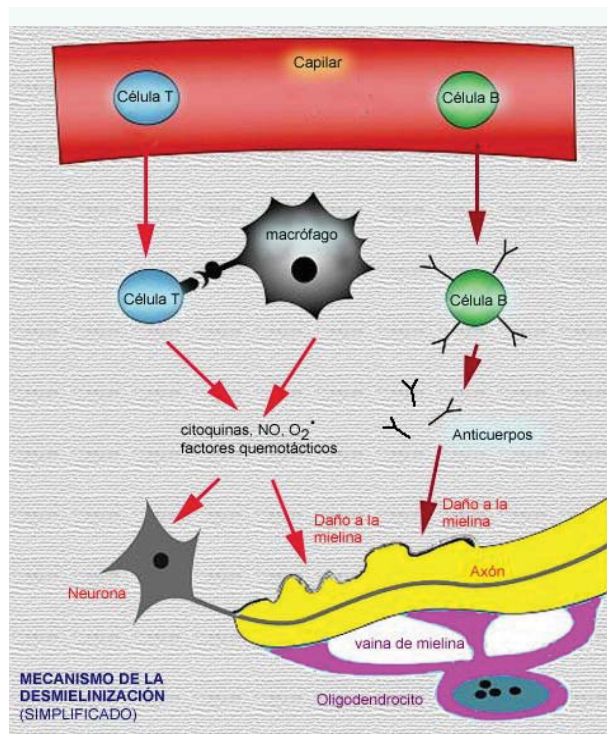


Fig. 1. Mecanismo de la desmielinización (simplificado).

Mecanismo de la desmielinización

El proceso de desmielinización (fig. 1) se inicia por una infección viral o por la entrada de otro antígeno, por ahora desconocido. Una vez en la sangre, el antígeno es neutralizado por un macrófago que digiere sus proteínas antigénicas. Los productos de digestión de éste, son llevados a la superficie del macrófago, en la que forman los llamados «complejos principales de histocompatibilidad» (MHC). Esta formación puede ser reconocida por algunas células T portadoras de un receptor adecuado (estas células se denominan TH1). La activación de las células TH1 ocasiona su proliferación y la expresión de nuevos receptores de adhesión con los que se pueden adherir a las células del endotelio de la pared vascular. Una vez adheridas, las células TH1 excretan distintas proteínas que facilitan su migración al tejido nervioso por extravasación.

En el tejido nervioso, las células de la glía también son capaces de presentar un complejo MHC a las células T. Esta estimulación conduce a su proliferación y la consecuente expresión de factores quimotácticos, citoquinas (interleucinas, interferón, TNE, etc.) y radicales libres. Por otro lado, las células B sintetizan anticuerpos y todo ello genera una respuesta inflamatoria y el daño a la mielina. El resultado final es la activación errónea del propio sistema inmunitario, con la consecuente producción de placas de desmielinización típicas de la esclerosis múltiple.



Factores de riesgo genético

Los investigadores están haciendo un gran esfuerzo para profundizar en el conocimiento etiopatológico y fisiopatológico de la EM y el resto de enfermedades desmielinizantes. Destacan, en particular, los avances en el conocimiento y en el tratamiento de la EM.

El papel de los factores de riesgo genético, y cómo pueden modificarse, son objeto de estudio

en muchos centros de investigación, así como también los desencadenantes ambientales, tales como los virus y las toxinas.

El conocimiento de estos aspectos permitirá a los científicos desarrollar nuevos métodos para detener, invertir, o reparar la destrucción de la mielina responsable, por ahora, de determinadas enfermedades incurables del sistema nervioso.

A modo de resumen puede decirse que la probable evolución de las lesiones en la esclerosis múltiple comporta varias fases: activación microglial, inflamación vascular y rotura de la barrera hematoencefálica, paso de células inflamatorias al parénquima cerebral, desmielinización, remielinización, destrucción de los oligodendrocitos, degeneración axonal secundaria y esclerosis por gliosis astrocitaria.

Cada una de estas etapas tiene sus mecanismos patogénicos propios y no todas tienen lugar necesariamente en todas las placas. Así mismo, cada una de ellas podría ser, al menos hipotéticamente, objeto de una intervención farmacológica de aplicación terapéutica.

Etiopatología y fisiopatología de la EM

Se desconoce cuál es la diana de la respuesta autoinmunitaria que desarrolla la esclerosis múltiple. Aun así, si el antígeno que desencadena la cascada patogénica se encuentra en la mielina, es difícil explicar las lesiones inflamatorias perivenosas en la retina, en la que no hay mielina.

El daño axonal es también una característica de la EM. Está presente desde las fases iniciales de la enfermedad y puede encontrarse en zonas alejadas de las lesiones desmielinizantes. No se conoce todavía con certeza la patogenia de la afectación axonal y su relación con las placas.

En las placas, lo más probable es que como consecuencia de la desmielinización el axón desnudo sea vulnerable a productos de la respuesta inflamatoria. La extensión y la gravedad de la afectación axonal varía considerablemente entre diferentes enfermos, lo que plantea la existencia de otros factores implicados en su patogenia, como una heterogeneidad interindividual en la susceptibilidad al daño axonal. Además, parece que la incapacidad neurológica de los pacientes se relaciona mejor con el daño axonal que con la carga de lesiones desmielinizantes.

La base patológica de la EM son las lesiones inflamatorias desmielinizantes, pero aunque se trata de una enfermedad preferente de la sustancia blanca, hasta un 5% de las lesiones inflamatorias alcanzan la sustancia gris. Las lesiones son inflamatorias y principalmente desmielinizantes, pero en su interior el daño axonal más o menos intenso es una constante, tanto durante la fase aguda como cuando la actividad inflamatoria desaparece.

Muchos aspectos de la fisiopatología de los síntomas de la EM son desconocidos. La desmielinización es la única responsable de las manifestaciones deficitarias dado que muchas placas con desmielinización son completamente asintomáticas.

Es posible, por tanto, que los principales determinantes de los síntomas agudos de la EM sean los fenómenos inflamatorios iniciales y la alteración glial, más que la propia desmielinización.

Otras enfermedades desmielinizantes

Ya hemos contado que la EM es la enfermedad más representativa de las enfermedades desmielinizantes. Y aunque se trata de la más común, y la más conocida etiopatológica y fisiopatológicamente, aún quedan muchos aspectos por conocer.

La lista de enfermedades desmielinizantes es enorme y muchas de ellas son, por ahora, casi desconocidas, como las encefalomiELITIS, las leucodistrofias y algunas encefalopatías.

EncefalomiELITIS aguda diseminada

Es una enfermedad desmielinizante, inflamatoria, aguda y monofásica, que suele afectar a los niños y adultos jóvenes. Comienza típicamente entre 1 y 4 semanas después de una vacunación o de una infección sistémica, aunque, en ocasiones, no se encuentra ningún acontecimiento previo. Según el antecedente se deno-



mina encefalomiелitis aguda posvacunal, encefalomiелitis aguda postinfecciosa o encefalomiелitis aguda diseaminada idiopática.

Se considera una enfermedad, también, autoinmunitaria provocada por la sensibilización de los linfocitos frente a antígenos del SNC.

El síndrome clínico general de las leucodistrofias es el propio de una afectación de la sustancia blanca que ocasiona tetraplejía, ataxia, ceguera, sordera, deterioro mental y de evolución progresiva

Encefalomiелitis aguda hemorrágica

Es la enfermedad desmielinizante más fulminante. Se precede en unos días de una infección respiratoria, la mayoría de veces completamente inespecífica, de tipo gripal y de etiología incierta, en ocasiones es por causa de *Mycoplasma pneumoniae*. Produce un síndrome meningoenfálico-mielínico agudo muy grave que con frecuencia ocasiona la muerte en pocos días.

Leucodistrofias

Son un grupo de enfermedades genéticas del metabolismo de la mielina. El síndrome clínico general de las leucodistrofias es el propio de una afectación de la sustancia blanca que ocasiona tetraplejía, ataxia, ceguera, sordera, deterioro mental y de evolución progresiva. En general afectan a los niños, aunque hay casos de incidencias en jóvenes y adultos. Dependen de diferentes tipos de defectos metabólicos de los lisosomas, peroxisomas y mitocondrias, entre otras vías metabólicas. ■

Bibliografía general

- Adams R.D. Manual de principios de neurología. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000;376-86.
- Antigüedad A, Zarranz JJ, Mendibe MM. Neurología. Madrid: Elsevier España, 2003;593-621.
- Mecanismo de la desmielinización (figura). Atlas de neurología. Esclerosis múltiple [consultado 22-06-04]. Disponible en: <http://www.iqb.es/neurologia/atlas/em/em08.htm>
- Millar JR. Merrit neurología. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002;803-4.
- Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple. Hechos básicos sobre esclerosis múltiple [consultado 22-06-04]. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org>

IBUPROFENO KERN PHARMA EFG. 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. IBUPROFENO KERN PHARMA 100 mg/5 ml suspensión oral EFG. Cada 5 ml de suspensión oral contiene 100 mg de ibuprofeno. 2. INDICACIONES. Tratamiento sintomático del dolor leve o moderado. Tratamiento sintomático de la fiebre. Tratamiento de la artritis reumatoide juvenil. 3. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN. Niños: La dosis administrada de ibuprofeno depende de la edad y del peso del niño. Para niños de 6 meses hasta 12 años, la dosis diaria recomendada es de 20 a 30 mg/kg de peso, repartida en tres o cuatro tomas. El intervalo entre dosis dependerá de la evolución de los síntomas, pero nunca será inferior a 4 horas. Niños de 6 a 12 meses con peso corporal de 7,7 a 9 kg, aprox. 2,5 ml de 3 a 4 veces al día (corresponde a 150-200 mg de ibuprofeno/día). Niños de 1 a 3 años con peso corporal de 10 a 15 kg, aprox. 5 ml 3 veces al día (corresponde a 300 mg de ibuprofeno/día). Niños de 4 a 6 años con peso corporal de 16 a 20 kg, aprox. 7,5 ml 3 veces al día (equivalente a 450 mg de ibuprofeno/día). Niños de 7 a 9 años con peso corporal de 21 a 29 kg, aprox. 10 ml 3 veces al día (equivalente a 600 mg de ibuprofeno/día). Niños de 10 a 12 años con peso corporal de 30 a 40 kg, aprox. 15 ml 3 veces al día (equivalente a 900 mg de ibuprofeno/día). Para el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil podrían ser necesarias dosis superiores, aunque se recomienda no sobrepasar los 40 mg/kg/día de ibuprofeno. No se recomienda el uso de ibuprofeno en niños menores de seis meses. Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis recomendada es 20 ml 3 a 4 veces al día (equivalente a 1200-1600 mg de ibuprofeno/día), mientras persistan los síntomas. Tomar siempre la dosis menor que sea efectiva. La duración del tratamiento la decidirá el médico no suspendiéndose antes. Para pacientes con molestias gástricas, se recomienda tomar el medicamento durante las comidas. Ancianos: En general, no se requieren modificaciones especiales de la dosis, aunque se recomienda administrar ibuprofeno con precaución, ya que estos pacientes por lo general son más propensos a experimentar efectos adversos. Pacientes con insuficiencia renal: Conviene tener precaución cuando se utilizan AINE en pacientes con insuficiencia renal, ya que ibuprofeno se elimina preferentemente por esta vía. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada debe reducirse la dosis inicial. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia renal grave (ver 4.3. Contraindicaciones). Pacientes con insuficiencia hepática: Aunque no se han observado diferencias en el perfil farmacocinético de ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática, se aconseja adoptar precauciones con el uso de AINE en este tipo de pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada deben iniciar el tratamiento con dosis reducidas y ser cuidadosamente vigilados. No se debe utilizar ibuprofeno en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver 4. Contraindicaciones). Forma de administración: Este medicamento se administra por vía oral. Para una dosificación exacta, los envases contienen una jeringa oral graduada de 5 ml. 4. CONTRAINDICACIONES. Hipersensibilidad conocida a ibuprofeno, a otros AINE o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico u otros AINE). Hemorragia gastrointestinal. Úlcera péptica activa. Enfermedad inflamatoria intestinal. Disfunción renal grave. Distonía hepática grave. Pacientes con diátesis hemorrágica u otros trastornos de la coagulación. Embarazo (ver 7. Embarazo y lactancia). 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO. Se recomienda precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y alcoholismo. Debido a la posible aparición de trastornos digestivos, especialmente sangrado gastrointestinal, debe realizarse una cuidadosa monitorización de estos pacientes cuando se les administre ibuprofeno u otros AINE. En el caso de que en pacientes tratados con ibuprofeno se produzca hemorragia o úlcera gastrointestinal debe suspenderse el tratamiento de inmediato (ver 4. Contraindicaciones). En general, las consecuencias de las hemorragias o úlceras/perforaciones gastrointestinales son más serias en los pacientes ancianos y pueden producirse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas de aviso o antecedentes de episodios gastrointestinales graves. Como ocurre con otros AINE, también pueden producirse reacciones alérgicas, tales como reacciones anafilácticas/anafilatoideas, sin exposición previa al fármaco. Ibuprofeno debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, hipertensión, edema preexistente por cualquier otra razón y pacientes con enfermedad hepática o renal y especialmente durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que debe tenerse en cuenta que la inhibición de prostaglandinas puede producir retención de líquidos y deterioro de la función renal. En caso de ser administrado en estos pacientes, la dosis de ibuprofeno debe mantenerse lo más baja posible, y vigilar regularmente la función renal. En pacientes ancianos debe administrarse ibuprofeno con precaución, debido a que generalmente tienen una gran tendencia a experimentar los efectos adversos de los AINE. Los AINE pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Debe emplearse también con precaución en pacientes que sufren o han sufrido asma bronquial, ya que los AINE pueden inducir broncoespasmo en este tipo de pacientes (ver 4. Contraindicaciones). Como ocurre con otros AINE, el ibuprofeno puede producir aumentos transitorios leves de algunos parámetros hepáticos, así como aumentos significativos de la SGOT y la SGPT. En caso de producirse un aumento importante de estos parámetros, debe suspenderse el tratamiento (ver 3. Posología y forma de administración y 4. Contraindicaciones). Al igual que sucede con otros AINE, el ibuprofeno puede inhibir de forma reversible la agregación y la función plaquetaria, y prolongar el tiempo de hemorragia. Se recomienda precaución cuando se administre ibuprofeno concomitantemente con anticoagulantes orales. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, función hepática, función hematológica y recuentos hemáticos. Advertencia sobre excipientes: Este medicamento contiene jarabe de maltitol, por lo que pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. 6. INTERACCIONES. En general, los AINE deben emplearse con precaución cuando se utilizan con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal o disfunción renal. No se recomienda su uso concomitante con: Otros AINE: Debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, pues la administración de diferentes AINE puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias. Metotrexato administrado a dosis de 15 mg/semana o superiores: Si se administran AINE y metotrexato dentro de un intervalo de 24 horas, puede producirse un aumento del nivel plasmático de metotrexato (al parecer, su aclaramiento renal puede verse reducido por efecto de los AINE), con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad por metotrexato. Por ello, deberá evitarse el empleo de ibuprofeno en pacientes que reciban tratamiento con metotrexato a dosis elevadas. Hilitolinas y sulfamidas: Los efectos tóxicos de estas sustancias podrían verse aumentados. Ticlopidina: Los AINE no deben combinarse con ticlopidina debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria. Litio: Los AINE pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta, a menos que se monitoricen los niveles de litio. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de litio. Anticoagulantes: Los AINE pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes sobre el tiempo de sangrado. Por consiguiente, deberá evitarse el uso simultáneo de estos fármacos. Si esto no fuera posible, deberán realizarse pruebas de coagulación al inicio del tratamiento con ibuprofeno, y si es necesario, ajustar la dosis del anticoagulante. Mifepristona: Los antiinflamatorios no esteroideos no deben administrarse en los 8-12 días posteriores a la administración de la mifepristona ya que estos pueden reducir los efectos de la misma. Se recomienda tener precaución con: Digoxina: Los AINE pueden elevar los niveles plasmáticos de digoxina, aumentando así el riesgo de toxicidad por digoxina. Glucósidos cardíacos: Los antiinflamatorios no esteroideos pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles de los glucósidos cardíacos. Metotrexato administrado a dosis bajas, inferiores a 15 mg/semana: El ibuprofeno aumenta los niveles de metotrexato. Cuando se emplee en combinación con metotrexato a dosis bajas, se vigilarán estrechamente los valores hemáticos del paciente, sobre todo durante las primeras semanas de administración simultánea. Será asimismo necesario aumentar la vigilancia en caso de deterioro de la función renal, por mínimo que sea, y en pacientes ancianos, así como vigilar la función renal para prevenir una posible disminución del aclaramiento de metotrexato. Pentoxifilina: En pacientes que reciben tratamiento con ibuprofeno en combinación con pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de sangrado. Fentoina: Durante el tratamiento simultáneo con ibuprofeno podrían verse aumentados los niveles plasmáticos de fentoina. Probencid y sulfpirazona: Podrían provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno; esta interacción puede deberse a un mecanismo inhibitor en el lugar donde se produce la secreción tubular renal y la glucuronización, y podría exigir ajustar la dosis de ibuprofeno. Quinolonas: Se han notificado casos aislados de convulsiones que podrían haber sido causadas por el uso simultáneo de quinolonas y ciertos AINE. Tiazidas, sustancias relacionadas con las tiazidas, diuréticos del asa y diuréticos ahorradores de potasio: Los AINE pueden contrarrestar el efecto diurético de estos fármacos, y el empleo simultáneo de un AINE y un diurético puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal como consecuencia de una reducción del flujo sanguíneo renal. Como ocurre con otros AINE, el tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio podría ir asociado a un aumento de los niveles de potasio, por lo que es necesario vigilar los niveles plasmáticos de este ion. Sulfonilureas: Los AINE podrían potenciar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas, desplazándolas de su unión a proteínas plasmáticas. Ciclosporina, tacrolimus: Su administración simultánea con AINE puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. Corticosteroides: La administración simultánea de AINE y corticosteroides puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal. Antihipertensivos (incluidos los inhibidores de la ECA o los betabloqueantes): Los fármacos antiinflamatorios del tipo AINE pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos. El tratamiento simultáneo con AINE e inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Zidovudina: Podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos sobre los reticulocitos, apareciendo anemia grave una semana después del inicio de la administración del AINE. Durante el tratamiento simultáneo con AINE deberían vigilarse los valores hemáticos, sobre todo al inicio del tratamiento. Alimentos: La administración de ibuprofeno junto con alimentos retrasa la velocidad de absorción. 7. EMBARAZO Y LACTANCIA. A pesar de que no se han detectado efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad realizados en animales tras la administración de ibuprofeno, debe evitarse su uso durante el embarazo. Los AINE están contraindicados especialmente durante el tercer trimestre del embarazo. Pueden inhibir el trabajo de parto y retrasar el parto. Pueden producir el cierre prematuro del ductus arteriosus, causando hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria en el neonato. Pueden alterar la función plaquetaria fetal y también la función renal del feto, originando una deficiencia de líquido amniótico y anuria neonatal. A pesar de que las concentraciones de ibuprofeno que se alcanzan en la leche materna son apreciables y no son de esperar efectos indeseables en el lactante, no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. 8. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA. Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras toman ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria. Si se administra una sola dosis de ibuprofeno o durante un periodo corto, no es necesario adoptar precauciones especiales. 9. REACCIONES ADVERSAS. Gastrointestinales: Muy frecuentes (>1/10); dispepsia, diarrea. Frecuentes (>1/100, <1/10); náuseas, vómitos, dolor abdominal. Poco frecuentes (>1/1000, <1/100); hemorragias y úlceras gastrointestinales, estomatitis ulcerosa. Raras (<1/1000); perforación gastrointestinal, flatulencia, estreñimiento, esofagitis, estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si se produjera hemorragia gastrointestinal, podría ser causada de anemia y de hematemesis. Piel y reacciones de hipersensibilidad: Frecuentes: erupción cutánea. Poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), angioedema, rinitis, broncoespasmo. Raras: reacción anafiláctica. Muy raras: (<1/10.000) eritema multiforme, necrólisis epidérmica, lupus eritematoso sistémico, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica aguda (síndrome Lyell) y vasculitis alérgica. En la mayor parte de los casos en los que se ha comunicado meningitis aséptica con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmunitaria (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y faringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipertensión y shock. Sistema nervioso central: Frecuentes: fatiga o somnolencia, cefalea, mareo, vértigo. Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad, alteraciones visuales, tinnitus. Raras: reacción psicótica, nerviosismo, irritabilidad, depresión, confusión o desorientación, ambliopía tóxica reversible, trastornos auditivos. Muy raras: meningitis aséptica (véanse reacciones de hipersensibilidad). Hematológicas: Puede prolongarse el tiempo de sangrado. Los raros casos observados de trastornos hematológicos corresponden a trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica o anemia hemolítica. Cardiovasculares: Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión a trastornos renales a sufrir retención hídrica. Podría aparecer hipertensión o insuficiencia cardíaca (especialmente en pacientes ancianos). Renales: En base a la experiencia con los AINE en general, no pueden excluirse casos de nefritis intersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. Hepáticas: En raros casos se han observado anomalías de la función hepática, hepatitis e ictericia con ibuprofeno cálcico. Otras: En muy raros casos podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones. 10. SOBREDOSIFICACIÓN. La mayoría de los casos de sobredosis han sido asintomáticos. Existe un riesgo de sintomatología con dosis mayores de 80-100 mg/kg de ibuprofeno. La aparición de los síntomas por sobredosis se produce habitualmente en un plazo de 4 horas. Los síntomas leves son los más comunes, e incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargia, somnolencia, cefalea, nistagmus, tinnitus y ataxia. Raramente han aparecido síntomas moderados o intensos, como hemorragia gastrointestinal, hipotensión, hipotermia, acidosis metabólica, convulsiones, alteración de la función renal, coma, distress respiratorio del adulto y episodios transitorios de apnea (en niños después de ingerir grandes cantidades). El tratamiento es sintomático y no se dispone de antídoto específico. Para cantidades que no es probable que produzcan síntomas (menos de 50 mg/kg de ibuprofeno) se puede administrar agua para reducir al máximo las molestias gastrointestinales. En caso de ingestión de cantidades importantes, deberá administrarse carbón activado. El vaciado del estómago mediante emesis sólo deberá plantearse durante los 60 minutos siguientes a la ingestión. Así, no debe plantearse el lavado gástrico, salvo que el paciente haya ingerido una cantidad de fármaco que pueda poner en compromiso su vida y que no hayan transcurrido más de 60 minutos tras la ingestión del medicamento. El beneficio de medidas como la diuresis forzada, la hemodilísis o la hemoperfusión resulta dudoso, ya que el ibuprofeno se une intensamente a las proteínas plasmáticas. 11. INCOMPATIBILIDADES. No se han descrito. 12. INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN. Ninguna. 13. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN. KERN PHARMA, S.L. Polígono Ipd. Colón II, C./Venus, 72. 08228 Terrassa (Barcelona). 14. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. CONDICIONES DE LA PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS. Con receta médica. Reembolsable por el SNS. 15. PRESENTACIONES Y PVP IVA. IBUPROFENO KERN PHARMA 100 mg/ml EFG, frasco de 200 ml. PVP IVA: 2,87 Euros. Para más información, solicitar ficha técnica. Julio 2004.