Editor de la colección
Richard A. Harvey

Farmacología

5.ª Edición

Michelle A. Clark
Richard Finkel
José A. Rey
Karen Whalen

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Lippincott's Illustrated Reviews: Farmacología

5.ª edición



Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins
Health

Philadelphia · Baltimore · New York · London
Buenos Aires · Hong Kong · Sydney · Tokyo

Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Av. Carrilet, 3, 9.ª planta – Edificio D
08902 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwwespanol@wolterskluwer.com

Traducción
Juan Roberto Palacios Martínez

Revisión técnica:
José Ramón Murillo Zaragoza

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su *copyright*. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)
Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.
Copyright de la edición en español © 2012 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins
ISBN edición en español: 978-84-15419-80-8
Depósito legal: M-13797-2012

Edición en español de la obra original en lengua inglesa Lippincott's Ilustrated Reviews: Pharmacology 5th edition,
de Richard A. Harvey publicada por Lippincott Williams & Wilkins.
Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103 USA

ISBN edición original: 978-1-45111-314-3

Composición: ZP Design Studio
Impresión: C&C Offset Printing Co. Ltd
Impreso en China

Rais Ansari, Ph.D.
Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Ana Maria Castejon, Ph.D.
Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Luigi X. Cubeddu, M.D., Ph.D.
Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Kathy Fuller, Pharm.D., BCNSP
Pharmacotherapy Management Center
Care Improvement Plus
XLHealth Corporation
Baltimore, Maryland

Timothy Gauthier, Pharm.D.
Department of Pharmacy Practice
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

David Gazze, Ph.D.
Department of Pharmaceutical Sciences
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Kathleen K. Graham, Pharm.D.
Children's Diagnostic & Treatment Center
and Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Robin Moorman Li, Pharm.D.
Department of Pharmacotherapy and Translational
Research
University of Florida
College of Pharmacy
Jacksonville, Florida

Jane McLaughlin-Middlekauff, Pharm.D.
Department of Pharmacy Practice
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Carol Motycka, Pharm.D.

Department of Pharmacotherapy and Translational Research
University of Florida
College of Pharmacy
Jacksonville, Florida

Ruth E. Nemire, Pharm.D.
Medco School of Pharmacy at Becton College
Fairleigh Dickinson University
Madison, New Jersey

Appu Rathinavelu, Ph.D.
Rumbaugh Goodwin Institute for Cancer Research
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Elizabeth Sherman, Pharm.D.
Department of Pharmacy Practice
Nova Southeastern University
College of Pharmacy
Fort Lauderdale, Florida

Sony Tuteja, Pharm.D., BCPS
Department of Pharmaceutical Sciences and Experimental
Therapeutics
University of Iowa College of Pharmacy
Iowa City, Iowa

Thomas B. Whalen, M.D.
Diplomate, American Board of Anesthesiology
Diplomate, American Academy of Pain Management
Anesthesiology Associates of North Florida
Gainesville, Florida

Thomas A. Panavelil, Ph.D.
Department of Pharmacology
Nova Southeastern University
College of Medical Sciences
Fort Lauderdale, Florida

William R. Wolowich, Pharm.D.
Department of Pharmacy Practice
Nova Southeastern University
College of Pharmacy Fort Lauderdale, Florida

Estamos muy agradecidos con los muchos amigos y colegas que han contribuido generosamente con su tiempo y esfuerzo para ayudarnos a hacer este libro lo más preciso y útil posible. En particular, apreciamos los útiles comentarios del Dr. Jerry W. Merrell, quien permitió aumentar la precisión y la claridad de este trabajo.

Los editores y el personal de producción de Lippincott Williams & Wilkins fueron una fuente constante de estímulo y disciplina. En particular, queremos agradecer la ayuda, el apoyo y las contribuciones creativas de nuestra editora, Susan Rhyner, cuya imaginación y actitud positiva nos ayudó a salir de los valles.

La edición final y el montaje de la obra se ha mejorado gracias los esfuerzos de Kelly Horvath.

Índice

SECCIÓN I: Introducción a la farmacología

Capítulo 1: Farmacocinética

Capítulo 2: Interacciones fármaco-receptor y farmacodinamia

SECCIÓN II: Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo

Capítulo 3: El sistema nervioso autónomo

Capítulo 4: Agonistas colinérgicos

Capítulo 5: Antagonistas colinérgicos

Capítulo 6: Agonistas adrenérgicos

Capítulo 7: Antagonistas adrenérgicos

SECCIÓN III: Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

Capítulo 8: Enfermedades neurodegenerativas

Capítulo 9: Ansiolíticos e hipnóticos

Capítulo 10: Estimulantes del sistema nervioso central

Capítulo 11: Anestésicos

Capítulo 12: Antidepresivos

Capítulo 13: Neurolépticos

Capítulo 14: Opioides

Capítulo 15: Epilepsia

SECCIÓN IV: Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular

Capítulo 16: Insuficiencia cardíaca

Capítulo 17: Antiarrítmicos

Capítulo 18: Antianginosos

Capítulo 19: Antihipertensivos

Capítulo 20: Fármacos que actúan sobre la sangre

Capítulo 21: Hiperlipidemias

Capítulo 22: Diuréticos

SECCIÓN V: Fármacos que actúan sobre el sistema endocrino

Capítulo 23: Hipófisis y glándula tiroides

Capítulo 24: Insulina e hipoglucemiantes orales

Capítulo 25: Estrógenos y andrógenos

Capítulo 26: Hormonas suprarrenales

SECCIÓN VI: Fármacos que actúan sobre otros órganos

Capítulo 27: Aparato respiratorio

Capítulo 28: Fármacos gastrointestinales y antieméticos

Capítulo 29:Otros tratamientos

SECCIÓN VII: Quimioterapéuticos: antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunodepresores

Capítulo 30: Principios del tratamiento antimicrobiano
Capítulo 31: Inhibidores de la pared celular
Capítulo 32: Inhibidores de la síntesis de proteínas
Capítulo 33: Quinolonas, antagonistas del ácido fólico y antisépticos del tracto urinario
Capítulo 34: Antimicobacterianos
Capítulo 35: Antimicóticos
Capítulo 36: Antiprotozoicos
Capítulo 37: Antihelmínticos
Capítulo 38: Antivíricos
Capítulo 39: Antineoplásicos
Capítulo 40: Inmunodepresores

SECCIÓN VIII: Antiinflamatorios y autacoides

Capítulo 41: Antiinflamatorios
Capítulo 42: Autacoides y antagonistas de los autacoides
Capítulo 43: Toxicología
Índice

SECCIÓN I

Introducción a la farmacología

Farmacocinética 1

I. GENERALIDADES

La farmacocinética se refiere a lo que el organismo le hace a un fármaco, mientras que la farmacodinamia (cap. 2) describe lo que el fármaco le hace al organismo. Una vez que el medicamento se administra por una de varias vías, cuatro propiedades farmacocinéticas determinan la rapidez del inicio de acción del fármaco, la intensidad del efecto y la duración de éste (fig. 1.1):

- **Absorción:** Primero, la absorción del fármaco desde el sitio en que se administra permite el ingreso del agente terapéutico (ya sea de manera directa o indirecta) en el plasma.
- **Distribución:** El fármaco puede entonces salir de manera reversible del torrente sanguíneo y distribuirse en los líquidos intersticial e intracelular.
- **Metabolismo:** El fármaco puede ser biotransformado por metabolismo en el hígado u otros tejidos.
- **Eliminación:** Por último, el fármaco y sus metabolitos se eliminan del organismo en la orina, la bilis o las heces.

Los parámetros farmacocinéticos permiten al médico diseñar y optimizar regímenes terapéuticos, e incluso tomar decisiones acerca de la vía de administración para un fármaco específico, la cantidad y frecuencia de cada dosis, así como la duración del tratamiento.

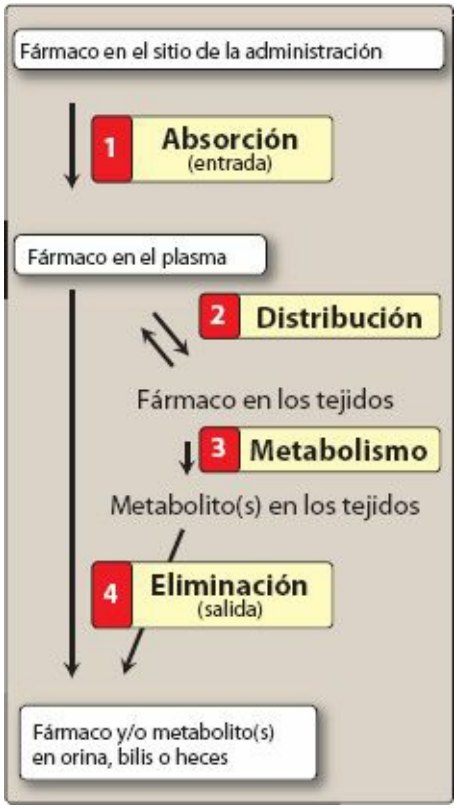


Figura 1.1 Representación esquemática de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

II. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

La vía de administración viene determinada principalmente por las propiedades del fármaco (p. ej., su hidrosolubilidad o liposolubilidad, ionización, etc.) y por los objetivos terapéuticos (p. ej., si su acción debe comenzar rápidamente o es necesario administrarlo a largo plazo o restringirlo a un sitio). Existen dos vías principales de administración de fármacos: enteral y parenteral. (La figura 1.2 ilustra las subcategorías de estas vías y también otros métodos para la administración de fármacos.)

A. Enteral

La administración enteral, por la boca, es el método más simple y frecuente para administrar fármacos. Cuando el medicamento se encuentra en la boca puede deglutirse, lo que permite la administración oral, o colocarse bajo la lengua, lo que facilita su absorción directa hacia la corriente sanguínea.

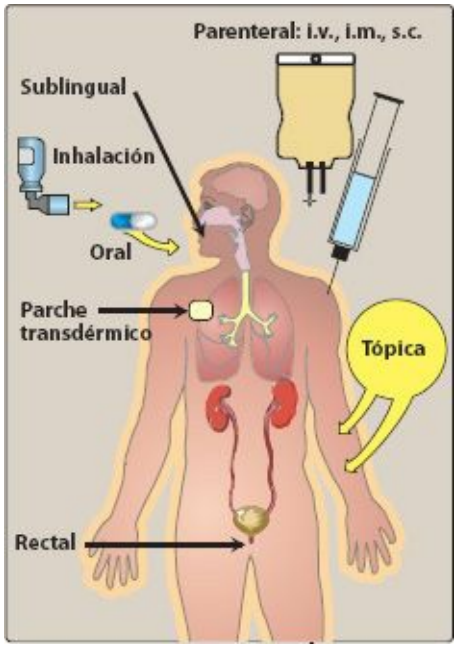


Figura 1.2 Vías utilizadas habitualmente para la administración de fármacos.

i.v. = intravenosa; i.m. = intramuscular; s.c. = subcutánea.

1. Oral (VO). Administrar un medicamento a través de la boca es muy ventajoso para el paciente; los fármacos orales se autoadministran con facilidad y reducen el número de infecciones sistémicas que podrían complicar el tratamiento. Además, las toxicidades o sobredosis por v.o. pueden combatirse con antídotos como el carbón vegetal activado. Sin embargo, las vías que intervienen en la absorción de los fármacos administrados por v.o. son las más complicadas, y el bajo pH estomacal puede inhabilitar varios fármacos. Una amplia gama de preparaciones orales está disponible, incluyendo de capa entérica y de liberación prolongada.

a. Preparados con capa entérica: Una capa entérica es una cubierta química que resiste la acción de los líquidos y enzimas del estómago pero se disuelve con facilidad en la parte superior del intestino delgado. Tal cubierta es útil para determinados grupos de fármacos (p. ej. *omeprazol*) que son inestables en medio ácido. La capa entérica protege el fármaco contra el ácido estomacal durante su viaje hasta el intestino, menos ácido, donde la capa se disuelve y permite la liberación del medicamento. De modo similar, los fármacos que tienen un efecto irritante en el estómago, como el ácido acetilsalicílico, pueden recubrirse con una sustancia que sólo se disolverá en el intestino delgado, lo cual protege el estómago.

b. Preparados de liberación prolongada: Los medicamentos de liberación prolongada tienen cubiertas o ingredientes especiales que controlan la rapidez con la cual el medicamento se libera desde la cápsula o píldora en el organismo. Un mayor tiempo de acción puede mejorar el apego del paciente al régimen, porque ello permite que tome el fármaco con menor frecuencia. Además, las formas de liberación prolongada pueden mantener las concentraciones dentro de un intervalo terapéutico aceptable por un período largo, a diferencia de lo que ocurre con las presentaciones de liberación inmediata, que pueden dar por resultado máximos y mínimos más pronunciados en las concentraciones plasmáticas. Estas formulaciones de liberación prolongada son ventajosas en el caso de fármacos con vida media corta. Por ejemplo, la vida media de la *morfina* es de 2 a 4 h en adultos. La *morfina* oral debe administrarse seis veces en 24 h para lograr un efecto analgésico continuo. En cambio, sólo se requieren dos dosis cuando se usan tabletas de liberación controlada. Por desgracia, es posible que muchas de las formulaciones de

liberación sostenida se hayan desarrollado con fines de obtener una ventaja de mercadotecnia sobre productos de liberación ordinaria, y no por una ventaja clínica documentada.

2. **Sublingual:** La colocación bajo la lengua permite que el fármaco difunda a la red capilar y, por lo tanto, su penetración directa en la circulación sistémica. La administración sublingual de un fármaco tiene varias ventajas: absorción rápida, comodidad de administración, baja incidencia de infecciones y evitación de los ambientes GI desfavorables y del metabolismo de primer paso (el fármaco se absorbe en la vena cava superior). La vía bucal (entre el carrillo o me jilla y la encía) es similar a la vía sublingual.

B. Parenteral

La vía parenteral introduce los fármacos directamente en la circulación sistémica u otros tejidos vasculares a través de las barreras defensivas del organismo. La administración parenteral se utiliza para los fármacos que se absorben mal en el tracto GI (p. ej., la *heparina*) o que son inestables en el tubo digestivo (p. ej., la *insulina*). También se emplea en el tratamiento de pacientes en estado inconsciente o bajo circunstancias que requieran un comienzo rápido de la acción. Además, estas vías presentan la biodisponibilidad más elevada y no están sujetas a metabolismo de primer paso o ambientes GI desfavorables. La administración parenteral proporciona el máximo control de la dosis real que llega al organismo. Sin embargo, este tipo de vía es irreversible y puede producir dolor, temor, daño tisular local o infecciones. Las tres vías parenterales más importantes son: intravascular (intravenosa o intraarterial), intramuscular y subcutánea (v. fig. 1.2). Cada una posee ventajas e inconvenientes.

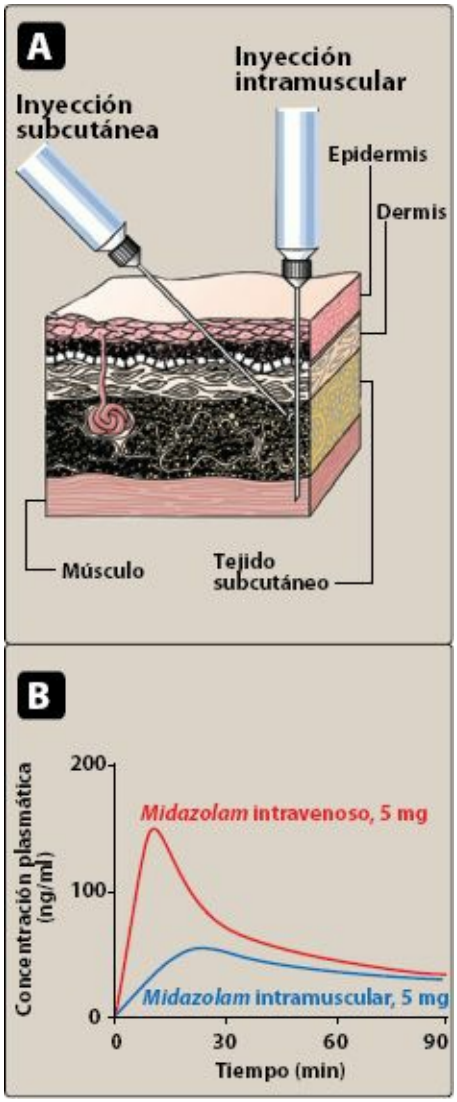


Figura 1.3
A. Representación esquemática de inyección subcutánea e intramuscular.
B. Concentraciones plasmáticas de midazolam después de la inyección intravenosa e intramuscular.

1. **Intravenosa (i.v.):** La inyección es la vía parenteral más común. Para los fármacos que no se absorben oralmente, como el *atracurio*, un bloquedor neuromuscular, no hay a menudo otra elección. Con la administración i.v., el fármaco evita el tracto GI y, por lo tanto, el metabolismo de primer paso en el hígado. La administración i.v. permite un efecto rápido y un control máximo sobre los niveles circulantes del fármaco. Cuando se inyecta en bolo, la cantidad total del fármaco pasa a la circulación sistémica casi de inmediato. La misma dosis también puede administrarse como una infusión i.v. durante un tiempo más largo, de lo que resulta un descenso en la concentración plasmática máxima y un aumento en el tiempo durante el cual el fármaco se encuentra en la circulación. La inyección i.v. es ventajosa para administrar sustancias capaces de causar irritación cuando se administran por otras vías, porque el fármaco es diluido con rapidez en la sangre. Sin embargo, a diferencia de lo ocurrido con los fármacos en el tracto GI, los que se administran en inyección no pueden eliminarse recurriendo a medidas como el vómito o la fijación con carbón vegetal activado. La inyección i.v. puede contaminar inadvertidamente con bacterias el lugar de la inyección. Además, la inyección i.v. puede producir hemólisis u otras reacciones adversas por la llegada demasiado rápida de elevadas concentraciones del fármaco al plasma y a los tejidos. Por lo tanto, debe controlarse cuidadosamente el ritmo de la infusión.

2. **Intramuscular (i.m.):** La absorción de los fármacos en solución acuosa es rápida (v. fig. 1.3), mientras que en los preparados de liberación prolongada es lenta. En estos últimos, cuando el vehículo se difunde fuera del músculo, el fármaco se precipita en el lugar de la inyección. El depósito de las preparaciones a menudo consiste en una suspensión del fármaco en un vehículo no acuoso, como el polietilenglicol. Después, el fármaco se disuelve lentamente y aporta una dosis mantenida durante un período prolongado. Un ejemplo es el *decanoato de haloperidol* de liberación sostenida (v. pág. 165), y el depósito de *medroxiprogesterona* (v. pág. 323). Estas drogas producen efecto extendido neuroléptico y anticonceptivos, respectivamente.

3. **Subcutánea (S.C.):** Esta vía de administración, al igual que la inyección i.m., requiere un fenómeno de absorción y es algo más lenta. La inyección s.c. reduce al mínimo los riesgos asociados a la inyección i.v. y puede ejercer efectos constantes, lentos y sostenidos. Esta vía no debe usarse con fármacos que causan irritación tisular, porque son posibles dolor intenso y necrosis. [Nota: a veces se combinan cantidades minúsculas de *epinefrina* con un fármaco para restringir su área de acción. La *epinefrina* actúa como vasoconstrictor local y disminuye la extracción de un fármaco, como la *lidocaína*, del lugar de administración.] Otros ejemplos de fármacos que se emplean por vía s.c. son sustancias sólidas, como una barrita que contiene el anticonceptivo *etonogestrel* y se implanta para una acción prolongada (v. pág. 325), y también bombas mecánicas programables que pueden implantarse para proporcionar *insulina* a los pacientes diabéticos.



Figura 1.4 A. Representación esquemática de un parche transdérmico. **B.** Parche transdérmico de nicotina aplicado a la piel del brazo.

C. Otras vías

1. **Inhalación oral:** Las vías por inhalación, tanto oral como nasal (v. más adelante), logran la administración rápida de un fármaco a través de la gran superficie de las mucosas de las vías respiratorias y del epitelio pulmonar, con un efecto casi tan rápido como el de una inyección i.v. Esta vía de administración se utiliza para fármacos gaseosos (p. ej., algunos anestésicos) o que pueden dispersarse en aerosol; es particularmente efectiva y cómoda para los pacientes con trastornos respiratorios (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica), debido a que el fármaco llega directamente al lugar de acción y se minimizan los efectos adversos sistémicos. Como ejemplos de fármacos administrados por esta vía cabe citar broncodilatadores, como *albuterol* y también corticoesteroides como la *fluticasona.*

2. **Intranasal:** Por esta vía se administra el fármaco directamente en el interior de las fosas nasales. Se incluyen aquí los descongestionantes nasales, como la *oximetazolina*, un corticoesteroide antiinflamatorio. La *desmopresina* se administra por vía intranasal en el tratamiento de la diabetes insípida; la *calcitonina* de salmón, una hormona peptídica que se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis y se halla disponible también en forma de nebulizador nasal.

3. **Intratecal/intraventricular:** La barrera hematoencefálica (v. pág. 10) suele demorar o impedir la

absorción de fármacos por el sistema nervioso central (SNC). Cuando se requieren efectos locales rápidos, es necesario introducir los fármacos directamente en el líquido cefalorraquídeo. Por ejemplo, la *anfotericina B* se utiliza por esta vía en el tratamiento de la meningitis criptocócica (v. pág. 430).

4. **Tópica:** La aplicación tópica se utiliza cuando se desea un efecto local del fármaco. Por ejemplo, el *clotrimazol* se aplica en forma de crema directamente en la piel para el tratamiento de las dermatofitosis.

5. **Transdérmica:** Esta vía de administración logra efectos sistémicos por aplicación de los fármacos en la piel, generalmente por medio de un parche transdérmico (v. fig. 1.4) El ritmo de absorción puede variar notablemente, según las características físicas de la piel en el lugar de aplicación, así como de la liposolubilidad del fármaco. Esta vía suele utilizarse para el aporte constante de fármacos, como el antianginoso *nitroglicerina*, el antiemético *escopolamina* y parches transdérmicos de nicotina, que se usan para facilitar el abandono del tabaquismo.

6. **Rectal:** El 50% del drenaje venoso de la región rectal evita la circulación portal; por lo tanto, se reduce al mínimo la biotransformación hepática de los fármacos. Al igual que en la vía sublingual, la vía rectal posee la ventaja adicional de evitar la destrucción del fármaco por las enzimas intestinales o por el bajo pH gástrico. La vía rectal es también útil si el fármaco provoca el vómito al administrarlo por v.o., o bien si el paciente ya presenta vómitos o está inconsciente. [Nota: la vía rectal se utiliza habitualmente para administrar los antieméticos.] Sin embargo, la absorción rectal es a menudo irregular e incompleta, y muchos fármacos irritan la mucosa del recto. En la figura 1.5 se resumen las características de las vías de administración comunes.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	PATRÓN DE ABSORCIÓN	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Oral	• Variable; influido por muchos factores	• Vía de administración más segura, común, conveniente y económica	• Absorción limitada de algunos fármacos • El alimento puede afectar la absorción • Se requiere el apego del paciente • Es posible que los fármacos se metabolicen antes de su absorción sistémica
Intravenosa	• No se requiere absorción	• Puede tener efectos inmediatos • Ideal si se administran grandes volúmenes • Adecuada para sustancias irritantes y mezclas complejas • Útil en situaciones de urgencia • Permite ajustar la dosis • Ideal para fármacos proteínicos y peptídicos de alto peso molecular	• Inapropiada para sustancias aceitosas o que se absorben mal • La inyección en bolo puede tener efectos adversos • La mayoría de las sustancias deben inyectarse con lentitud • Se requieren técnicas asépticas estrictas
Subcutánea	• Depende de los diluyentes del fármaco: Solución acuosa: rápida Preparados en depósito: lenta y sostenida	• Adecuada para fármacos de liberación lenta • Ideal para algunas suspensiones poco solubles	• Dolor o necrosis si el fármaco es irritante • Inapropiada para fármacos que se administran en grandes volúmenes
Intramuscular	• Depende de los diluyentes del fármaco: Solución acuosa: rápida Preparados en depósito: lenta y sostenida	• Apropiada si el volumen del fármaco es moderado • Apropiada para vehículos oleosos y determinadas sustancias irritantes • Preferible a la i.v. si el paciente debe autoadministrarse el fármaco	• Afecta determinadas pruebas de laboratorio (creatina cinasa) • Puede ser dolorosa • Puede causar hemorragia i.m. (por lo que no debe usarse durante el tratamiento anticoagulante)
Transdérmica (parche)	• Lenta y sostenida	• Evita el efecto de primer paso • Conveniente e indolora • Ideal para fármacos lipófilos que requieren administración prolongada • Ideal para fármacos que se eliminan del organismo con rapidez	• Algunos pacientes son alérgicos a los parches, que pueden causar irritación • El fármaco debe ser muy lipófilo • Puede causar suministro tardío del fármaco a su sitio de acción • Limitada a fármacos que pueden administrarse en dosis diarias pequeñas
Rectal	• Errática y variable	• En parte evita el efecto de primer paso • Evita la destrucción por el ácido estomacal • Ideal si el fármaco causa vómito • Ideal para pacientes que vomitan o comatosos	• Los fármacos pueden irritar la mucosa rectal • Vía no muy aceptada por el paciente
Inhalación	• Puede ocurrir la absorción sistémica. Esto no siempre es deseable	• La absorción es rápida; puede tener efectos inmediatos • Ideal para gases • Eficaz para pacientes con problemas respiratorios • Puede ajustarse la dosis • Efecto localizado en los pulmones: se usan menos dosis que con la administración oral o parenteral • Menos efectos secundarios sistémicos	• Vía con mayor potencial adictivo (el fármaco ingresa con rapidez al encéfalo) • Puede ser difícil para el paciente regular la dosis • Algunos pacientes pueden tener dificultad para usar inhaladores
Sublingual	• Depende del fármaco: Unos pocos (p. ej., *nitroglicerina*) tienen absorción sistémica directa y rápida La mayoría se absorben de modo errático o incompleto	• Evita el efecto de primer paso • Evita la destrucción por el ácido estomacal • Se mantiene la estabilidad del fármaco debido al pH relativamente neutro de la saliva • Puede tener efectos farmacológicos inmediatos	• Limitada a determinados tipos de fármacos • Limitada a fármacos que pueden usarse en dosis pequeñas • Puede perderse parte de la dosis si el fármaco se deglute

Figura 1.5
Patrón de absorción, ventajas y desventajas de las vías de administración más comunes.

III. ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La absorción consiste en el paso de un fármaco desde su sitio de administración hasta la corriente

sanguínea por uno de varios mecanismos. La velocidad, el ritmo y la eficiencia de la absorción dependen tanto de factores del ambiente en que el fármaco se absorbe como de características químicas y vía de administración del medicamento (que influyen en su biodisponibilidad). En la vía i.v., la absorción es completa; es decir, la dosis total del fármaco alcanza la circulación sistémica (100% de biodisponibilidad). El empleo de otras vías puede dar lugar a que la absorción sea sólo parcial y, por lo tanto, a una menor biodisponibilidad.

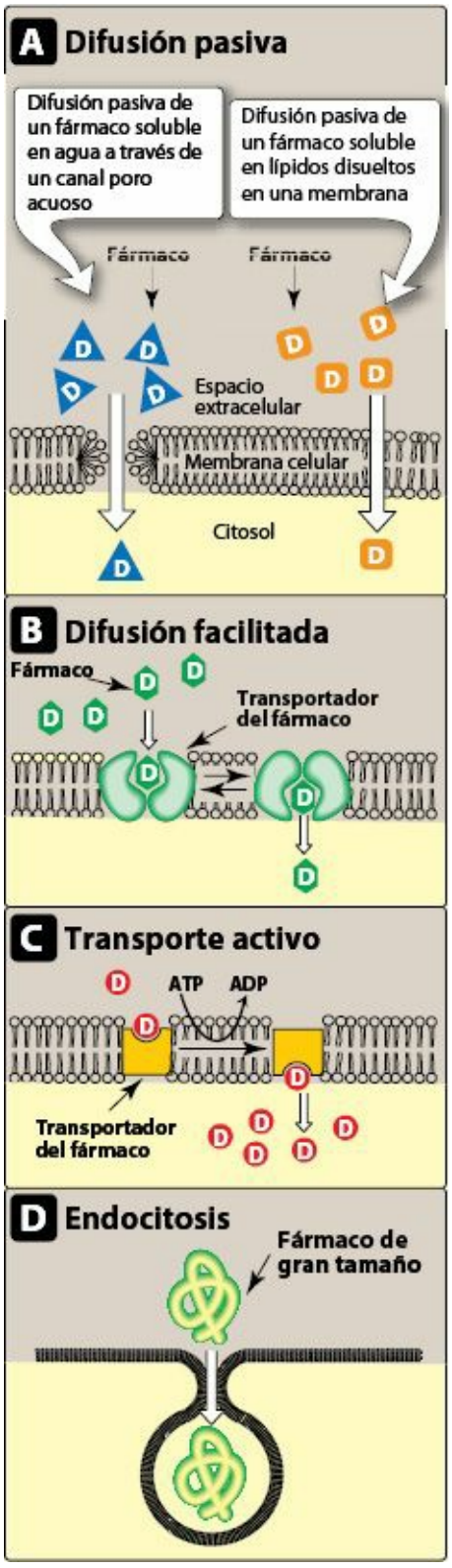


Figura 1.6
Representación esquemática de los fármacos que atraviesan la membrana celular de una membrana celular célula célula epitelial del tracto gastrointestinal. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato

de adenosina.

A. Mecanismos de la absorción de fármacos

Según sus propiedades químicas, los fármacos pueden absorberse en el tracto GI por difusión pasiva, difusión facilitada, por transporte activo o endocitosis.

1. **Difusión pasiva:** La fuerza de conducción para la difusión pasiva de un fármaco es el gradiente de concentraciones a través de una membrana que separa dos compartimientos corporales; es decir, el fármaco se desplaza desde una región de alta concentración a otra de concentración más baja. En la difusión pasiva no interviene ningún transportador, no es saturable y presenta una baja especificidad estructural. La gran mayoría de los fármacos penetra en el organismo por difusión pasiva. Los fármacos liposolubles atraviesan fácilmente la mayor parte de las membranas biológicas, por su solubilidad en la doble capa de la membrana. Los fármacos hidrosolubles atraviesan la membrana celular por canales o poros acuosos (fig. 1.6A).
2. **Difusión facilitada:** Otras sustancias pueden ingresar en la célula por medio de proteínas transportadoras transmembranales especializadas que facilitan el paso de moléculas grandes. Estas proteínas transportadoras experimentan cambios de conformación, los cuales permiten el paso de fármacos o moléculas endógenas al interior de las células y los desplazan de una zona de alta concentración a otra de baja concentración. Este proceso se conoce como difusión facilitada. No requiere energía, puede saturarse, y está sujeto a inhibición por compuestos que compiten por el transportador (fig. 1.6B).
3. **Transporte activo:** En esta forma de entrada de los fármacos intervienen también proteínas transportadoras específicas que se disponen sobre la membrana. Algunos fármacos, cuya estructura es muy semejante a la de ciertos metabolitos naturales, son transportados activamente a través de las membranas celulares gracias a estas proteínas transportadoras específicas. El transporte activo depende de energía y está impulsado por la hidrólisis del trifosfato de adenosina (v. fig.1.6C). Es capaz de desplazar los fármacos contra un gradiente de concentración, es decir, desde una región con baja concentración del fármaco hasta otra de concentración más elevada. El proceso muestra una cinética de saturación para el transportador, de un modo muy parecido a lo que ocurre en una reacción catalizada por enzimas, la velocidad de la cual es máxima con niveles elevados de sustrato.[1] Los sistemas de transporte activo son selectivos y pueden ser inhibidos competitivamente por otras sustancias cotransportadas.



[1]Véase capítulo 5 en **Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica** (4ª. ed.) para más información sobre cinética de las enzimas.

4. **Endocitosis y exocitosis:** Estos tipos de sistema de suministro de fármacos de tamaño excepcionalmente grande atraviesen la membrana celular. La endocitosis, involucra el englobamiento de una molécula de fármaco queda englobada por la membrana celular y es trasnsportada dentro de luego se incorpora a la célula, cuando se rompe la vesícula con el fármaco en su interior (v. fig. 1.6D). La exocitosis es el proceso inverso, el que utilizan las células para secretar muchas sustancias mediante un proceso similar de formación de vesículas. La vitamina B_{12} es transportada a través de la pared intestinal por endocitosis. En tanto que ciertos neurotransmisores (p. ej., la norepinefrina) se almacenan en vesículas intracelulares

unidas a la membrana en las terminaciones nerviosas y son liberan por exocitosis.

B. Factores que influyen en la absorción

1. Efecto del pH en la absorción de los fármacos: La mayoría de los fármacos son ácidos débiles o bases débiles. Los fármacos ácidos (HA) liberan un H^+, causando un anión cargado (A) para formar[2]:

$$HA \rightleftarrows H^+ + A^-$$

Las bases débiles (BH^+) también pueden liberar un H^+. Sin embargo, la forma protonada de los fármacos básicos suele estar con una carga, y la pérdida de un proton produce la de una porción da lugar a una base (B) sin carga:

$$BH^+ \rightleftarrows B + H^+$$

Un fármaco pasa más fácilmente a través de las membranas si no tiene carga eléctrica (fig. 1.7). Así pues, en el caso de un ácido débil, el HA protonado sin carga puede atravesar las membranas, lo que no puede hacer un A–. Para una base débil, la forma B sin carga, penetra a través de la membrana celular, pero el BH^+, la forma protonada, no lo hace. Por lo tanto, la concentración efectiva de la forma permeable de cada fármaco en su sitio de absorción está determinada por las concentraciones relativas de las formas con y sin carga. La proporción entre ambas es, a su vez, determinada por el pH en el sitio de absorción y por la potencia del ácido o la base débiles, representada por el pK_a (fig. 1.8). [Nota: la constante ionización, pK_a es una medida de la potencia de la interacción entre un compuesto y un protón. Cuanto más bajo es el pK_a de un fármaco es más ácido. A la inversa, cuanto más alto es el pK_a, más básico es el fármaco.] El equilibrio de distribución se logra cuando la forma permeable de un fármaco alcanza una concentración igual en todos los espacios hídricos corporales. [Nota: los fármacos muy liposolubles cruzan rápidamente las membranas y penetran con rapidez en los tejidos a una determinada velocidad que está determinada por el flujo sanguíneo.]



[2]Véase capítulo 1 en **Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica** (4ª. ed.) para más información sobre la bioquímica acidobásica.

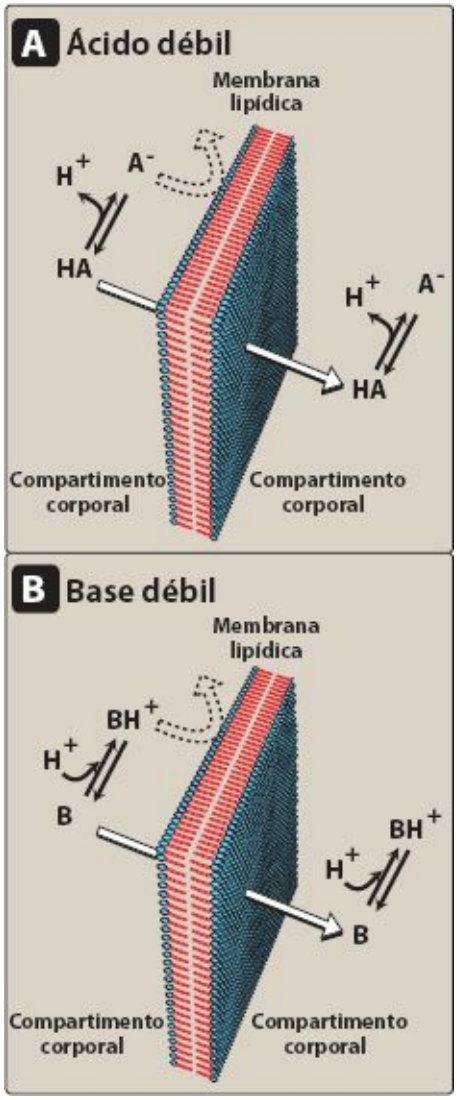


Figura 1.7
A. Difusión de la forma no ionizada de un ácido débil a través de una membrana lipídica. **B.** Difusión de la forma no ionizada de una base débil a través de una membrana lipídica.

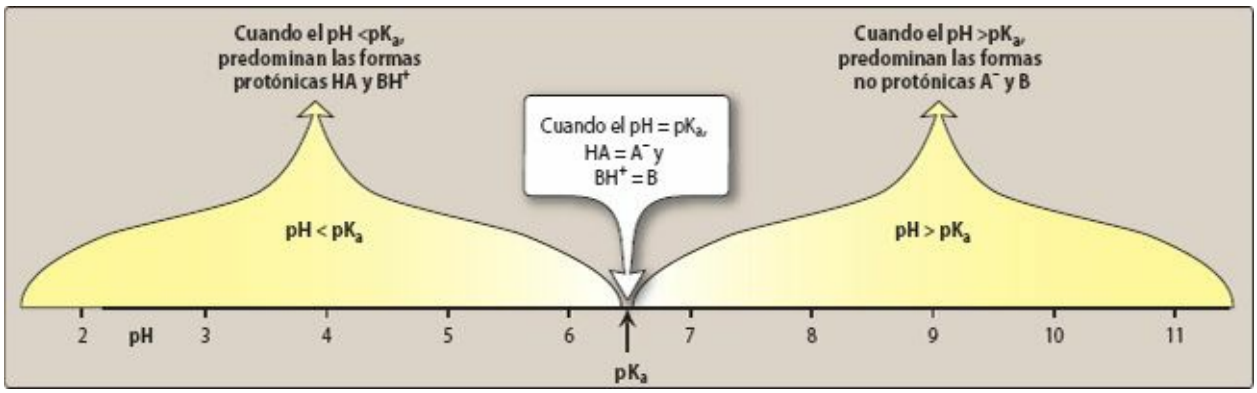


Figura 1.8
La distribución de un fármaco entre sus formas ionizada y no ionizada depende del pH del ambiente y del pK_a del fármaco. Con fines ilustrativos, se ha asignado al fármaco un pK_a de 6,5.

2. **Flujo sanguíneo en el sitio de absorción:** Debido a que el intestino es mucho mayor que en el estómago; la absorción intestinal es más favorecida fácil que la gástrica. [Nota: el choque reduce intensamente el flujo sanguíneo de los tejidos cutáneos, lo que minimiza la absorción después de la administración s.c.]

3. **Área superficial total disponible para la absorción:** Con una superficie rica enbordes conteniendo microvellocidades el intestino tiene una área superficial cerca de 1.000 veces mayor que la del estómago; haciendo que la absorción de los fármacos sea más eficiente a través del intestino.

4. **Tiempo de contacto con la superficie de absorción:** Si un fármaco recorre muy rápidamente el tracto GI, por ejemplo cuando existe una diarrea intensa, no se absorbe bien. En cambio, todo lo que demore el transporte del fármaco desde el estómago al intestino retrasa su velocidad de absorción. [Nota: los impulsos parasimpáticos aumentan la velocidad del vaciado gástrico, mientras que los impulsos simpáticos (provocados, p. ej., por el ejercicio o las emociones estresantes) así como los fármacos anticolinérgicos (p. ej., *diciclomina*) lo prolongan. Asimismo, la presencia de alimento en el estómago diluye el fármaco y lentifica el vaciado gástrico. Por lo tanto, los fármacos que se administran con alimento se absorben en general más lentamente.]

5. **Expresión de la glucoproteína P:** La glucoproteína P es una proteína transportadora transmembrana que lleva múltiples moléculas, incluyendo fármacos, través de la membrana celular (fig. 1.9). Se expresa en todo el organismo, y sus funciones se incluyen:

   - **En el hígado**: transportar fármacos la bilis para su eliminación.
   - **En los riñones**: bombear los fármacos hacia la orina para su excreción.
   - **En la placenta:** transportar fármacos de vuelta a la sangre materna, y de este modo reducir la exposición fetal a medicamentos.
   - **En los intestinos:** transportar fármacos a la luz intestinal y reducir su absorción hacia la sangre.
   - **En los capilares cerebrales:** bombear los fármacos de vuelta a la sangre, y de este modo limitar su acceso al encéfalo.

Así, en zonas de alta expresión, la glucoproteína P reduce la absorción de fármacos. Además de transportar muchos compuestos fuera de las células, también se relaciona con la resistencia a múltiples fármacos (v. pág. 485).

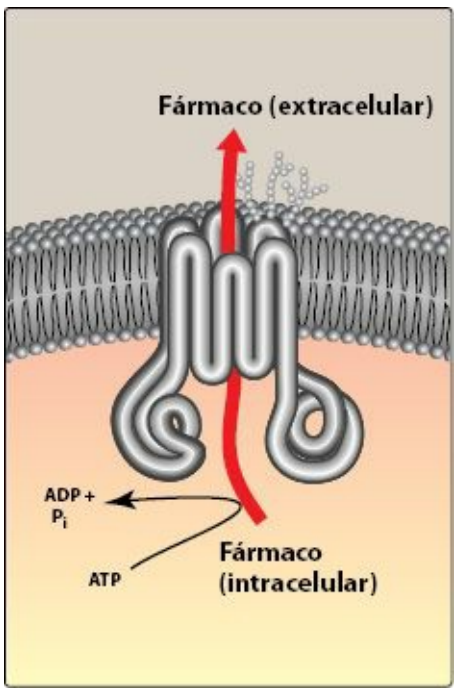


Figura 1.9
Las seis asas transmembranales de la glucoproteína P forman un canal central para el bombeo

dependiente de ATP de fármacos hacia afuera de la célula.

C. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es la fracción del fármaco administrado que alcanza la circulación sistémica. Por ejemplo, si se administran oralmente 100 mg de un fármaco y se absorben 70 mg sin modificar, la biodisponibilidad es de 0,7 ó del 70%. Es importante determinar la biodisponibilidad con objeto de calcular las dosis de fármacos para vías de administración distintas de la i.v. La vía de administración de un fármaco, así como sus propiedades químicas y físicas, influyen en su biodisponibilidad.

1. **Determinación de la biodisponibilidad:** Para determinar la biodisponibilidad se comparan los niveles plasmáticos de un fármaco después de haberlo administrado por una determinada vía (p. ej., oral) con los niveles plasmáticos alcanzados tras su inyección i.v., que permite que todo el fármaco penetre rápidamente en la circulación. Cuando el fármaco se administra por v.o., sólo aparece en el plasma una parte de la dosis. Mediante una representación gráfica de las concentraciones plasmáticas del fármaco respecto al tiempo, se puede medir el área bajo la curva (ABC). Ésta refleja el grado de absorción del fármaco. [Nota: por definición, es del 100% para los fármacos administrados por vía i.v.]. La biodisponibilidad de un fármaco administrado oralmente entre el área calculada para la administración oral y el área calculada para la inyección i.v. es quivalente (fig. 1.10).

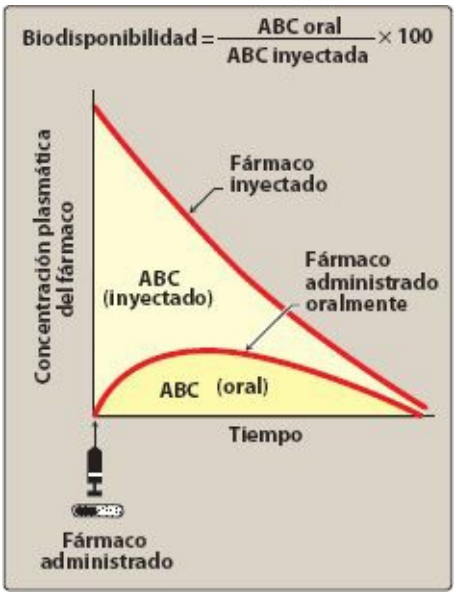


Figura 1.10
Determinación de la biodisponibilidad de un fármaco. ABC, área bajo la curva.

2. **Factores que influyen en la biodisponibilidad:** En contraste con la administración i.v., que permite una biodisponibilidad de 100%, la administración oral de un fármaco a menudo implica un metabolismo de primer paso. Esta biotransformación, junto con las características químicas y físicas del medicamento, determina la cantidad de sustancia que llega a la circulación, y la rapidez con que lo hace.

   a. **Metabolismo de primer paso hepático:** Cuando un fármaco se absorbe a través del tracto GI, penetra en la circulación portal antes de llegar a la circulación sistémica (v. fig. 1.11). Si el fármaco se metaboliza rápidamente en el hígado o a la pared intestinal disminuye la cantidad de fármaco inalterado que accede a la circulación sistémica. [Nota: El metabolismo de primer paso

en el intestino o el hígado limita la eficacia de muchos fármacos cuando se administran por vía oral. Por ejemplo, más de 90% de la *nitroglicerina* se depura a través de un solo paso por el hígado, lo cual constituye la principal causa por lo que este medicamento se administre por la vía sublingual.] Los fármacos que exhiben metabolismo de primer paso deben administrarse en cantidades suficientes para asegurar que una cantidad suficiente del principio activo alcance la concentración deseada.

b. Solubilidad del fármaco: Los fármacos muy hidrófilos se absorben muy poco debido a su incapacidad para atravesar las membranas celulares, ricas en lípidos. Paradójicamente, los fármacos extremadamente hidrófobos también se absorben mal, porque son totalmente insolubles en los líquidos corporales acuosos y, por lo tanto, no pueden acceder a la superficie de las células. Para que un fármaco se absorba fácilmente debe ser predominantemente hidrófobo, pero debe tener cierta solubilidad en soluciones acuosas. Por este motivo, muchos fármacos son ácidos débiles o bases débiles.

c. Inestabilidad química: Algunos fármacos como la *penicilina G* son inestables al pH del contenido gástrico. Otros, como la *insulina,* son destruidos en el tracto GI por la acción de enzimas de degradación.

d. Naturaleza de la formulación del medicamento: La absorción del fármaco puede estar alterada por factores no relacionados con su estructura química. Por ejemplo, el tamaño de las partículas, la forma de sal, el polimorfismo de los cristales, las cubiertas entéricas y la presencia de excipientes (como los fijadores y dispersantes) pueden influir en la facilidad de disolución y, por lo tanto, alterar la velocidad de absorción.

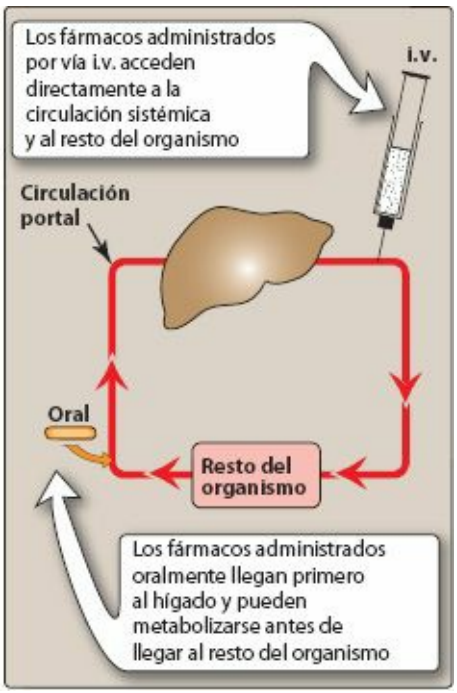


Figura 1.11
El metabolismo del primer paso puede ocurrir con la administración oral de fármacos. i. v. = intravenosa.

D. Bioequivalencia

Dos preparaciones de fármacos similares son bioequivalentes si su biodisponibilidad es comparable y si el tiempo que tardan en alcanzar unas concentraciones sanguíneas máximas es similar.

E. Equivalencia terapéutica

Dos productos con fármacos similares son terapéuticamente iguales si son farmacéuticamente equivalentes con perfiles clínicos y de seguridad son similares de. [Nota: la efectividad clínica depende a menudo de la concentración sérica máxima del fármaco y del tiempo necesario para alcanzar el pico de concentración (después de su administración). Por lo tanto, es posible que dos fármacos que son bioequivalentes no sean terapéuticamente equivalentes.]

IV. DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La distribución de los fármacos es el proceso por el cual un fármaco abandona reversiblemente el torrente sanguíneo sanguínea y penetra en el espacio intersticial (líquido extracelular) y después a las células de los tejidos. Para un fármaco que se administra por vía i.v., cuando la absorción no es un factor, la fase inicial (desde inmediatamente después de la administración hasta el descenso rápido en la concentración) representa la fase de distribución, durante la cual el fármaco desaparece con rapidez de la circulación e ingresa en los tejidos (fig. 1.12). Esto es seguido por la fase de eliminación (v. pág. 13), en la cual el fármaco en el plasma está en equilibrio con el que se encuentra en los tejidos. La llegada de un fármaco desde el plasma al intersticio depende principalmente del flujo sanguíneo, así como de la permeabilidad capilar, el volumen tisular, el grado de unión del fármaco a las proteínastisulares y plasmáticas e hísticas y el carácter hidrofóbico relativo del fármaco.

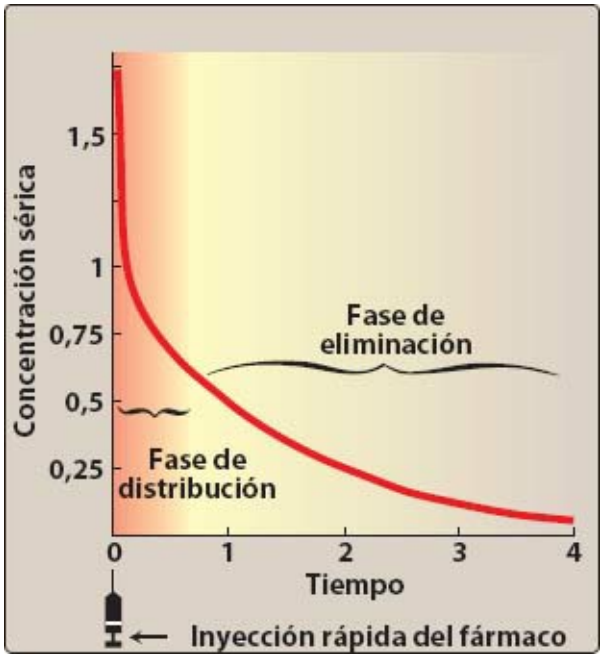


Figura 1.12
Concentraciones séricas de fármaco después de una sola inyección. Se supone que el fármaco se distribuye y después se elimina.

A. Flujo sanguíneo

La tasa de flujo sanguíneo a los capilares tisulares varía ampliamente como resultado de la distribución desigual del gasto cardíaco a los distintos órganos. El flujo sanguíneo al cerebro, el hígado y el riñón es mayor que el que llega a los músculos esqueléticos; el tejido adiposo, la piel y vísceras tienen una tasa aún más baja de flujo sanguíneo. La variación en el flujo sanguíneo explica la corta duración hipnótica producida por una inyección en bolo de *propofol* (v. pág. 144). El elevado flujo sanguíneo, junto con la mayor liposolubilidad del *tiopental*, permiten que éste

alcance más rápidamente el sistema nervioso central (SNC) y produzca anestesia. La distribución más lenta a los músculos esqueléticos y al tejido adiposo reduce la concentración plasmática lo suficiente para que disminuyan las concentraciones elevadas en el SNC y se recupere la conciencia.

B. Permeabilidad capilar

La permeabilidad capilar está determinada por su estructura y por la naturaleza química del fármaco. La estructura de los capilares varía ampliamente en términos de la fracción de membrana basal que queda expuesta en las uniones fisuradas entre las células endoteliales. En el hígado y en el bazo, lo discontinuo de los capilares a través de los cuales pueden pasar las proteínas plasmáticas (v. fig. 1.13A). Esto contrasta con el el cerebro, donde donde la estructura es continua y no existen uniones separadas (v. fig. 1.13B). Para entrar en el cerebro, los fármacos deben atravesar las células endoteliales de los capilares del SNC, o ser transportados activamente. Por ejemplo, un transportador específico para los grandes aminoácidos neutros transporta la *levodopa* al interior del cerebro. En cambio, los fármacos liposolubles penetran fácilmente en el SNC porque pueden disolverse en la membrana de las células endoteliales. Los fármacos ionizados o polares no suelen penetrar en el SNC porque no son capaces de atravesar las células endoteliales de éste, que carecen de uniones fisuradas. Estas células, firmemente yuxtapuestas, forman unas uniones herméticas que constituyen la denominada barrera hematoencefálica.

C. Unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas y los tejidos

1. **Unión a proteínas plasmáticas:** La unión reversible a las proteínas plasmáticas secuestra los fármacos convirtiéndolos en no difusibles y haciendo más lenta su salida del compartimento vascular. La fijación es relativamente no selectiva en relación con la estructura química, y se produce en sitios de la proteína donde normalmente se unen los compuestos endógenos, como la bilirrubina, y se une normalmente. La albúmina plasmática es la principal proteína fijadora de fármacos y puede actuar como reservorio de los mismos; es decir, conforme disminuye la concentración del fármaco libre debido a la eliminación por el metabolismo, el medicamento unido se disocia de la protgeína. Con ello se mantiene la concentración de la fracción libre como un valor constante del fármaco total en el plasma.

2. **Unión a proteínas tisulares:** Numerosos fármacos se acumulan en los tejidos, lo que ocasiona mayores concentraciones de la sustancia en los tejidos que en los líquidos extracelulares y en la sangre. Los fármacos pueden acumularse como resultado de su unión a lípidos, proteínas o ácidos nucleicos. También pueden ser transportados de modo activo a los tejidos. Estos depósitos tisulares pueden ser una fuente importante del fármaco y prolongar sus efectos o, por otro lado, causar toxicidad local. [Por ejemplo, la acroleína, el metabolito de la *ciclofosfamida*, es tóxica para los riñones debido a su acumulación en las células renales.]

3. **Hidrofobicidad:** La naturaleza química de un fármaco influye mucho en su capacidad de cruzar las membranas celulares. Los fármacos hidrófobos cruzan con facilidad la mayoría de las membranas biológicas. Estas sustancias pueden disolverse en las membranas lipídicas y, de este modo, permear toda la superficie celular. El principal factor que influye en la distribución de los fármacos hidrófobos es el flujo sanguíneo a la zona. En contraste, los fármacos hidrófilos no penetran con facilidad las membranas celulares y deben pasar por las uniones separadas.

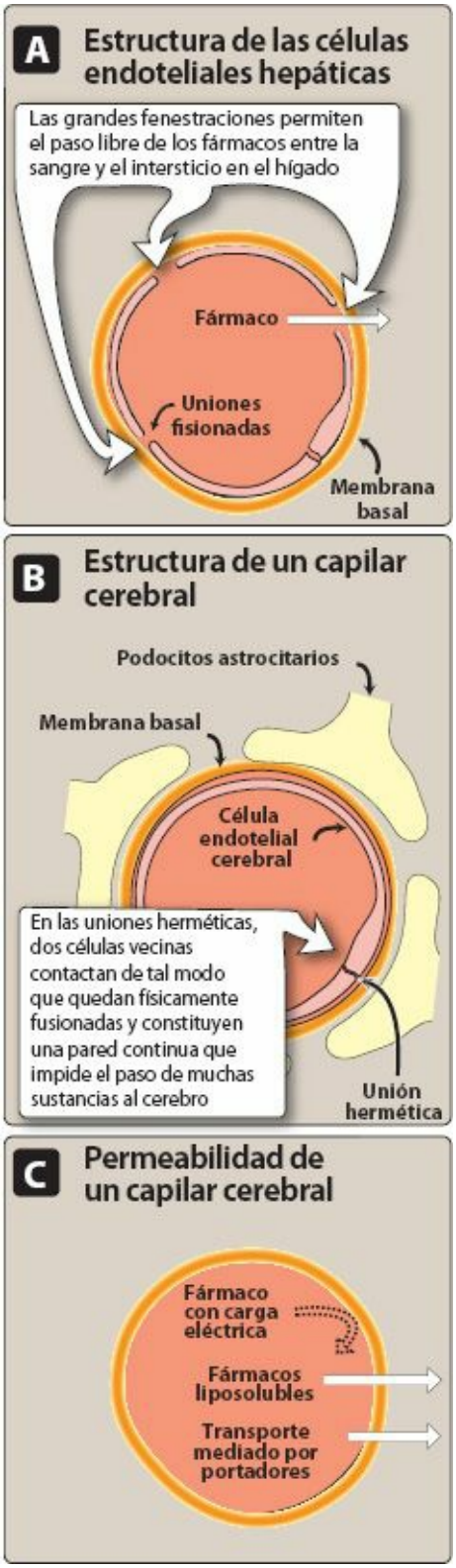


Figura 1.13
Corte transversal de los capilares hepáticos y cerebrales.

D. Volumen de distribución

El volumen aparente de distribución V_d puede ser considerado como el volumen del líquido requerido para contener la entrada del fármaco al organismo a la misma concentración medida en el plasma. Se calcula dividiendo la dosis que llega a la circulación sistémica entre la concentración plasmática en el tiempo cero (C_0).

$$V_d = \frac{\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}}{C_0}$$

Aunque V_d no tiene una base fisiológica o física, puede ser útil para comparar la distribución de un fármaco con los volúmenes de los compartimientos de agua en el organismo (v. fig 1.14)

1. **Compartimentos acuosos en el organismo:** Una vez que el fármaco penetra en el organismo, cualquiera que sea su vía de administración, tiene el potencial para distribuirse en uno de los tres compartimentos funcionalmente distintos del agua corporal, o para quedar secuestrado en una sitio celular.

   a. Compartimento plasmático: Si un fármaco tiene un alto peso molecular muy elevado o se une extensamente a las proteínas plasmáticas, su tamaño es demasiado grande para salir a través de las uniones endoteliales fisuradas de los capilares; así, es atrapado de manera efectiva dentro del plasmático (vascular) Como consecuencia, se distribuye en un volumen (el plasma) que es aproximadamente el 6% del peso corporal; en un individuo de 70 kg, esto equivale a cerca de 4 l del líquido corporal. La *heparina* (v. pág. 251) presenta este tipo de distribución.

   b. Líquido extracelular: Si un fármaco tiene un bajo peso molecular pero es hidrófilo, puede atravesar las uniones fisuradas endoteliales de los capilares y pasar al líquido intersticial. Sin embargo, los fármacos hidrófilos no pueden atravesar las membranas lipídicas de las células y penetrar en la fase acuosa dentro de la célula. De esta manera, estos fármacos se distribuyen en un volumen que es la suma del agua plasmática y del líquido intersticial, que en conjunto forman el líquido extracelular. Esto equivale aproximadamente al 20% del peso corporal, o cerca de 14 l en un individuo de 70 kg. Los antibióticos aminoglucósidos (v. pág. 399) muestran este tipo de distribución.

   c. Agua corporal total: Si un fármaco posee un bajo peso molecular y es hidrófobo, no sólo puede pasar al intersticio a través de las uniones fisuradas, sino que también puede atravesar las membranas celulares y llegar al líquido intracelular. Por lo tanto, este fármaco se distribuye en un volumen que es aproximadamente el 60% del peso corporal, cerca de 42 l en un individuo de 70 kg. El *etanol* presenta este volumen aparente de distribución.

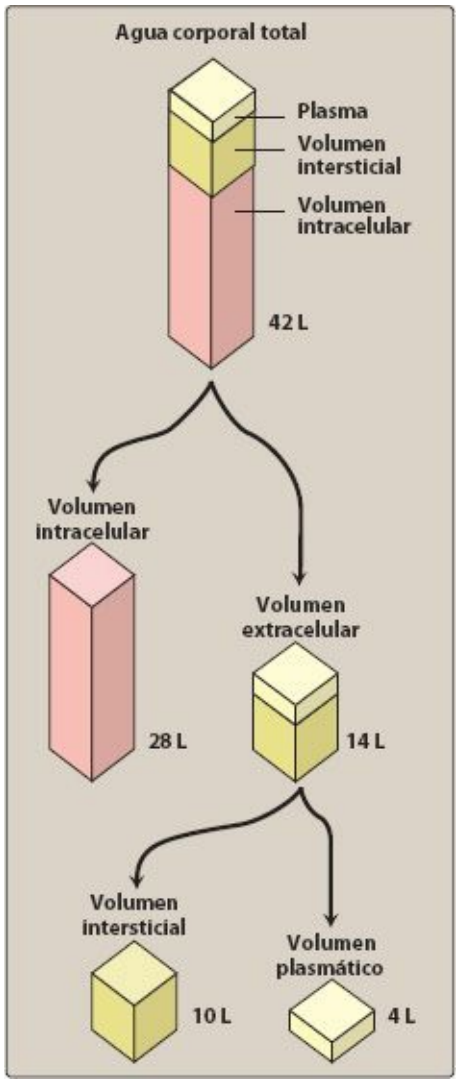


Figura 1.14
Tamaño relativo de diversos volúmenes de distribución en un individuo de 70 kg.

2. Volumen aparente de distribución: Un fármaco raras veces se asocia exclusivamente con uno sólo de los compartimentos acuosos del organismo. En cambio, la mayoría de los fármacos se distribuye en varios compartimentos, a menudo con avidez por fijación a los componentes celulares; por ejemplo, los lípidos (abundantes en los adipositos y en las membranas celulares), las proteínas (abundantes en el plasma y en el interior de las células) o los ácidos nucleicos (abundantes en los núcleos de las células). Así, el volumen en que se distribuyen los fármacos se denomina volumen aparente de distribución, o V_d. El V_d es un parámetro farmacocinético útil para calcular la dosis de carga de un fármaco (v. pág. 12).

3. Determinación de V_d: El hecho de que la depuración de un fármaco suele ser un proceso de primer orden permite calcula el r V_d. El «Primer orden» significa que se elimina una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo. Este proceso puede analizarse con más facilidad graficando el logaritmo de la concentración plasmática del fármaco (C_p) contra el tiempo (fig. 1.15). La concentración plasmática del fármaco puede ser extrapolada regresando al tiempo cero (el momento de la inyección) en el eje Y para determinar la C_0, que es la concentración de fármaco que se habría alcanzado si la fase de distribución no hubiera ocurrido de manera instantánea. Esto permite calcular V_d como

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{C_0}$$

Por ejemplo, si se inyectan a un paciente 10 mg del fármaco y la concentración plasmática se extrapola al momento cero, la concentración es C_0 = 1 mg/L (a partir de la gráfica de la figura 1.15), y entonces V_d = 10 mg/L = 10 L.

4. Efecto del V_d sobre la vida media de un fármaco: Un V_d grande ejerce una influencia importante sobre la semivida de un fármaco, debido a la eliminación depende de la cantidad de fármaco que llegue al hígado o al riñón (o a otros órganos donde tenga lugar su metabolismo) por unidad de tiempo. El suministro del fármaco alcance los órganos de eliminación no sólo depende del flujo sanguíneo, sino también de la fracción del fármaco en el plasma. Si el V_d de un fármaco es grande, la mayor parte del mismo se hallará en el espacio extraplasmático y no estará a disposición de los órganos excretores. Por lo tanto, cualquier factor que aumente el volumen de distribución puede resultar en un aumento de la vida media y prolongar la acción del fármaco. [Nota: un V_d excepcionalmente grande indica que se ha producido un secuestro considerable del fármaco en algún tejido o compartimiento.]

V. ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS DEL METABOLISMO

El proceso de eliminación comienza una vez que el fármaco ingresa en el organismo. Las tres principales vías implicadas son: *1)* metabolismo hepático; *2)* eliminación en la bilis, y *3)* eliminación en la orina. Juntos, estos procesos de eliminación causan que la concentración plasmática de un fármaco disminuya de manera exponencial. Esto es, en cualquier momento, se elimina una fracción constante del fármaco presente por unidad de tiempo (fig. 1.15A). La mayoría de los fármacos se eliminan con cinética de primer orden, aunque algunos, como el *ácido acetilsalicílico* en dosis altas, se eliminan con cinética de orden cero o no lineal. El metabolismo genera productos con elevada polaridad, lo que permite la eliminación del medicamento. La depuración (DP) estima la cantidad de fármaco eliminada del organismo por unidad de tiempo. La DE total es un estimado compuesto que refleja todos los mecanismos de eliminación del fármaco y se calcula como sigue:

$$DP = 0.693 \times V_d / t_{1/2}$$

donde $t_{1/2}$ es la semivida de eliminación del fármaco, V_d es el volumen aparente de distribución, y 0.693 es la constante de los logaritmos naturales. La semivida del fármaco se usa a menudo como una medida de su DP, porque para muchos fármacos V_d es una constante.

A. Cinética del metabolismo

1. Cinética de primer orden: La transformación metabólica de los fármacos es catalizada por acción enzimática, y la mayoría de estas reacciones obedecen a la cinética de MichaelisMenten:[3]

$$v = \text{velocidad de metabolismo del fármaco} = \frac{V_{máx}\,[C]}{K_m + [C]}$$

En la mayoría de las situaciones clínicas, la concentración del fármaco, [C], es mucho menor que la constante de Michaelis, K_m, y la ecuación de MichaelisMenten se reduce a:

$$v = \text{velocidad de metabolismo del fármaco} = \frac{V_{máx}\,[C]}{K_m}$$

Es decir, la velocidad del metabolismo del fármaco es directamente proporcional a la concentración del fármaco libre, y se observa una cinética de primer orden (fig. 1.16). Ello significa que se metaboliza una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo (esto es, con cada semivida la concentración se reduce en 50%). La cinética de primer orden algunas veces se refiere en clínica como cinética lineal.

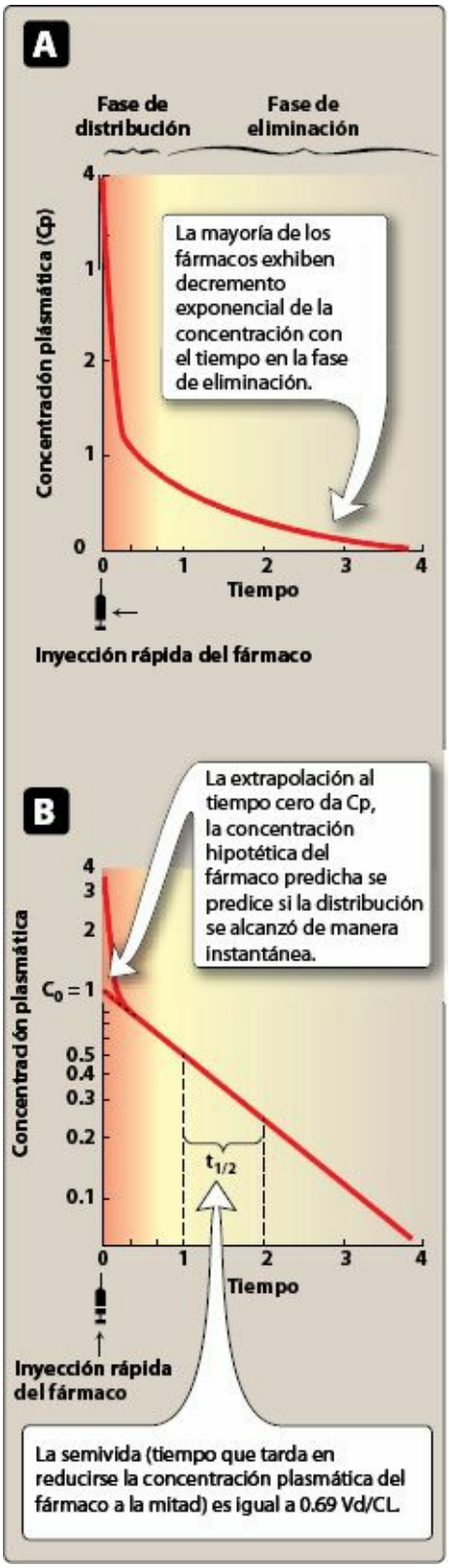


Figura 1.15

Concentraciones plasmáticas del fármaco después de una sola inyección en el momento t = 0. **A.** Los datos de concentración se grafican en una escala lineal. **B.** Los datos de concentración se grafican en una escala logarítmica.

[3]Véase capítulo 5 en **Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica** (4ª. ed.) para consultar la cinética de MichaelisMenten.

2. Cinética de orden cero: Con algunos fármacos, como el *ácido acetilsalicílico* (AAS), el *etanol* y la *fenitoína*, las dosis son muy grandes. Por lo tanto, [C] es mucho mayor que K_m, y la ecuación de velocidad se convierte en

$$v = \text{velocidad de metabolismo del fármaco} = \frac{V_{max}[C]}{[C]} = V_{max}$$

La enzima se satura por una concentración elevada del fármaco libre, y la velocidad de metabolismo permanece constante a lo largo del tiempo. Esta cinética se denomina de orden cero (a veces se le llama clínicamente cinética no lineal). Se metaboliza una cantidad constante del fármaco por unidad de tiempo y la velocidad de eliminación es constante y no depende de la concentración del fármaco.

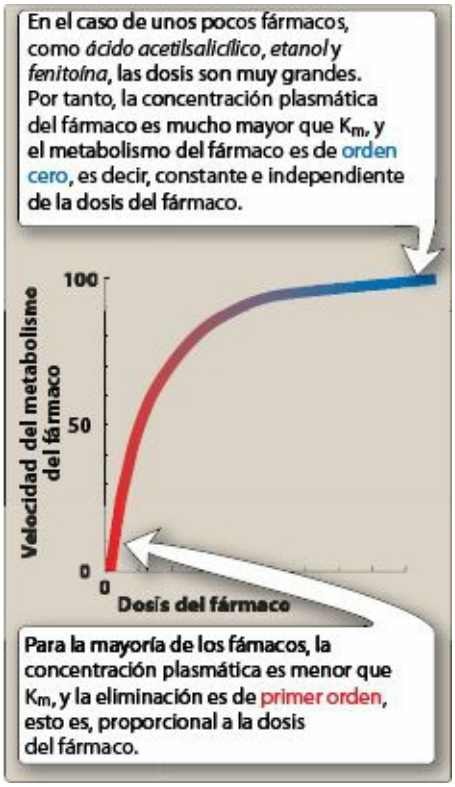


Figura 1.16
Efecto da la dosis de fármaco sobre la velocidad del metabolismo.

B. Reacciones de metabolismo de fármacos

El riñón no puede eliminar eficientemente los fármacos lipófilos que atraviesan fácilmente las membranas celulares y son reabsorbidos en los túbulos distales convulsionados. Por lo tanto,

agentes los liposolubles deben ser primero metabolizados a sustancias más polares (hidrófilas) en el hígado mediante dos tipos generales de reacciones, denominadas de fase I y de fase II (fig. 1.17).

1. **Fase I:** Las reacciones de fase I convierten las moléculas lipófilas en moléculas más polares, al introducir o poner al descubierto un grupo funcional polar, como –OH o $–NH_2$. El metabolismo de fase I puede aumentar, disminuir o dejar inalterada la actividad farmacológica del compuesto.

   a. **Reacciones de fase I que utilizan el sistema P450:** Las reacciones de fase I que intervienen con más frecuencia en el metabolismo de los fármacos son catalizadas por el sistema del citocromo P450 (también denominado oxidasas microsomales de función mixta):

$$\text{Fármaco} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \rightarrow \text{fármaco}_{\text{modificado}} + H_2O + \text{NADP}^+$$

En el proceso de oxidación, el fármaco se une a la forma oxidada del citocromo P450; luego se introduce el oxígeno a través de un paso de reducción, acoplado con la NADPH citocromo P450 óxido reductasa. El sistema P450 es importante para el metabolismo de muchos compuestos endógenos (como esteroides, lípidos, etc.) y para la biotransformación de sustancias exógenas (xenobióticos). El citocromo P450, designado como CYP, es una superfamilia de isoenzimas que contienen hemo, localizadas en la mayoría de las células, pero que se hallan principalmente en el hígado y en el tracto GI.

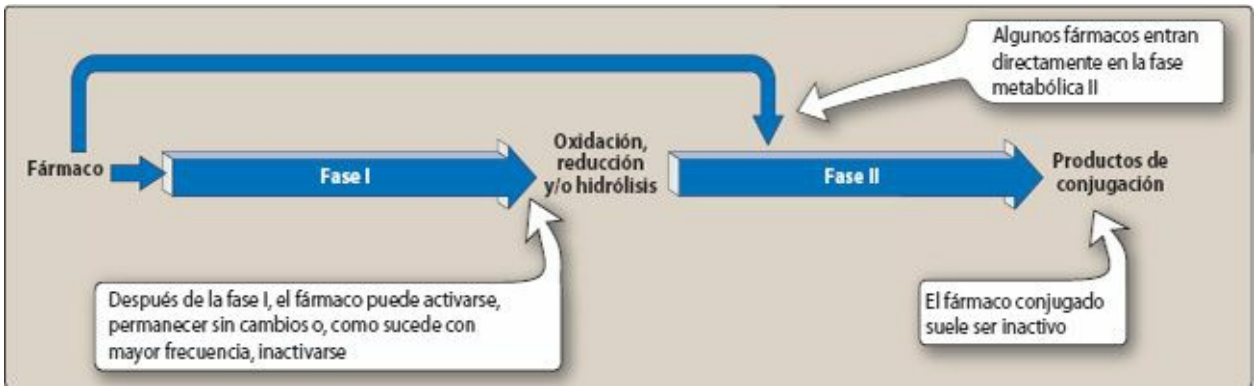


Figura 1.17
Biotransformación de los fármacos.

1) **Nomenclatura:** El nombre de la familia está indicada por un número arábigo, seguido por una letra mayúscula para la subfamilia, por ejemplo, CYP3A (v. fig. 1.18). Se añade otro número para indicar la isoenzima específica como en (CYP3A4).

2) **Especificidad:** Debido a que existen muchos genes distintos que codifican para muchas enzimas diferentes; de igual manera hay muchas diferentes isoformas. Estas enzimas tienen la capacidad de modificar un gran número de sustratos estructuralmente diversos. Además, un fármaco individual puede ser un sustrato para más de una isozima. Cuatro isozimas son las responsables de la vasta mayoría de las reacciones catalizadas por P450. Éstas son CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9 y CYP1A2 (v. fig. 1.18). En la mucosa intestinal se encuentra cantidades considerables de CYP3A4, responsables del metabolismo de primer paso de fármacos como la *clorpromazina* y el *clonazepam.*

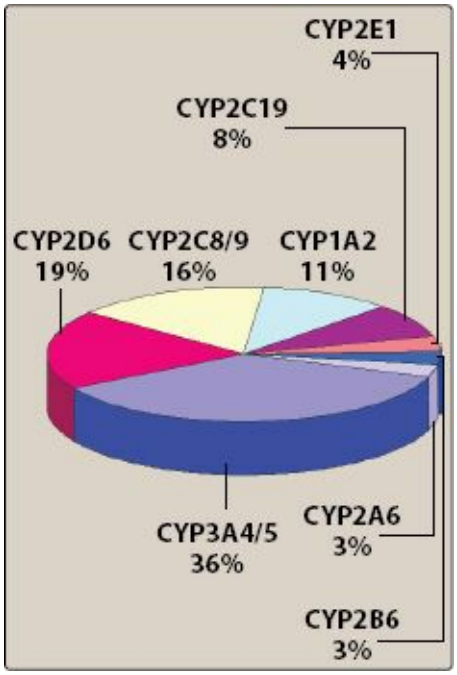


Figura 1.18
Contribución relativa de las isoformas del citocromo P450 (CYP) a la biotransformación de los fármacos.

3) **Variabilidad genética:** Las enzimas P450 muestran una considerable variabilidad genética entre los individuos y grupos raciales. Las variaciones en la actividad P450 pude alterar una eficacia del fármaco y el riesgo de eventos adversos. Se ha mostrado que, en particular, la CYP2D6, presenta un polimorfismo genético.[4] Las mutaciones de la CYP2D6 dan por resultado capacidades muy bajas para metabolizar sustratos. Por ejemplo, algunos individuos, no obtienen beneficio con el analgésico opioide *codeína* porque carecen de la enzima que *O*desmetila y activa el fármaco. La frecuencia de este polimorfismo está determinada en parte racialmente, con una prevalencia del 5 a 10% en los europeos de raza blanca, en comparación con menos del 2% de los del sudeste asiático. La adición de una advertencia de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) en recuadro negro d e l *clopidogrel* pone de relieve la importancia de este polimorfismo. Los pacientes metabolizadores lentos con CYP2C19 tienen mayor incidencia de episodios cardiovasculares (p. ej., accidente vascular cerebral o de infarto miocardial) cuando usan *clopidogrel*. Esta sustancia es un profármaco, y se requiere la activación de la CYP2C19 para convertirlo en su metabolito (activo). Aunque la CYP3A4 presenta una variabilidad mayor de 10 veces entre los distintos individuos, no se han identificado polimorfismos para esta isoenzima P450.

4) **Inductores:** Las enzimas dependientes del citocromo P450 son un objetivo importante para las interacciones farmacocinéticas de los medicamentos. Una de estas interacciones es la inducción de determinadas isoenzimas CYP. Los xenobióticos (sustancias químicas que normalmente no se encuentran en el organismo o no se espera que se encuentren) pueden inducir la actividad de estas enzimas al inducir la expresión de los genes que codifican la enzima o al estabilizar las enzimas. Ciertos fármacos, (por ej. *fenobarbital,* la *rifampicina* y la *carbamazepina,* son capaces de aumentar la síntesis de una o más isoenzimas CYP. Esto resulta en aumento de la biotransformación de los fármacos y puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas enzimas CYP, medidas a partir del ABC, (una medida de la exposición al medicamento), con la consiguiente pérdida del efecto farmacológico. Por ejemplo, la *rifampicina,* un fármaco antituberculoso (v. pág. 424), disminuye

significativamente las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)5,lo que reduce su capacidad para suprimir la maduración del virión VIH. En la figura 1.19 se enumeran algunos de los inductores más importantes para las isoenzimas CYP representativas. Las consecuencias del elevado metabolismo del fármaco da lugar a: *1)* descenso de las concentraciones plasmática; *2)* disminución de actividad si el metabolito es inactivo; *3)* aumento de actividad si el metabolito es activo, y *4)* disminución del efecto terapéutico.

[4]Véase capítiulo 33 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre el polimorfismo genético.



Figura 1.19
Algunas isoenzimas P450 representativas.
*A diferencia de la mayoría de las otras enzimas CYP, la CYP2D6 no es muy susceptible a la inducción enzimática.

5) Inhibidores: La inhibición de las isoenzimas CYP es una fuente importante de las interacciones farmacológicas que dan lugar a eventos adversos graves. La forma más común de inhibición es a través de la competencia por la misma isoenzima. Sin embargo, algunos fármacos son capaces de inhibir reacciones para las cuales no son sustratos (p. ej., el *ketoconazol*), lo que resulta a interacciones farmacológicas. Se ha demostrado que muchos fármacos inhiben una o más vías de biotransformación, dependientes de CYP, de la *warfarina*. Por ejemplo, el *omeprazol* es un inhibidor potente de tres de las isoenzimas responsables del metabolismo de la *warfarina*. Si se administran juntos los dos fármacos, aumentan las concentraciones plasmáticas de *warfarina*, lo que resulta en una mayor inhibición de la coagulación y el riesgo de hemorragia y de otras

reacciones de sangrado grave. [Nota: los inhibidores más importantes de CYP son la *eritromicina*, el *ketoconazol* y el *ritonavir*, debido a que cada uno de ellos inhibe varias isoenzimas CYP.] La *cimetidina* bloquea el metabolismo de la *teofilina*, la *clozapina* y la *warfarina*. Algunas sustancias naturales, como el zumo de pomelo, pueden inhibir el metabolismo de los fármacos. Por ejemplo, el pomelo y su zumo inhibe la CYP3A4; por lo tanto, fármacos como el *amlodipino*, la *claritromicina*, el *indinavir* y la *simvastatina*, que se metabolizan por este sistema, persisten en grands cantidades en la circulación sistémica, resultando en mayores niveles en sangre y el potencial para aumentar los efectos terapéuticos y/o tóxicos.

b. Reacciones de fase I sin intervención del sistema P450: Éstas incluye: la oxidación de aminas (p. ej., oxidación de las catecolaminas o de la histamina), deshidrogenación del alcohol (p. ej., oxidación del etanol), esterasas (p. ej., metabolismo de la *pravastatina* en el hígado) e hidrólisis (p. ej., de la *procaína*).

2. Fase II: Esta fase consta de reacciones de conjugación. Si el metabolito resultante de la fase I del metabolismo es suficientemente polar, puede ser excretado por el riñón. Sin embargo, muchos metabolitos de fase I son demasiado lipófilos para ser retenidos en los túbulos renales. Una reacción posterior de conjugación con un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido sulfúrico, el ácido acético o un aminoácido, da lugar a compuestos polares, habitualmente más hidrosolubles, que con mayor frecuencia son terapéuticamente inactivos. Una excepción notable es la de *morfina6glucurónido, que es* más potente que la *morfina*. La glucuronidación es la reacción de conjugación más común e importante. Los neonatos son deficientes en este sistema de conjugación, lo que los hace particularmente vulnerables a fármacos como el *cloranfenicol*, que se inactiva con la adición de ácido glucurónico, de lo que resulta el síndrome del bebé gris (v. pág. 405). [Nota: los fármacos que ya poseen un grupo –OH, $–NH_2$ o –COOH pueden entrar directamente en la fase II y conjugarse sin un metabolismo previo en la fase I.] Los fármacos conjugados son muy polares y pueden excretarse por el riñón o la bilis.



[5]Véase capítulo 28 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología***(2ª. ed.) para más información sobre los inhibidores de la proteasa del VIH.

3. Inversión del orden de las fases: No todos los fármacos experimentan las reacciones de fase I y fase II en ese orden. Por ejemplo, la *isoniazida* se acetila inicialmente (una reacción de fase II) y luego se hidroliza a ácido isonicotínico (una reacción de fase I).

VI. ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS POR EL RIÑÓN

La eliminación de fármacos del organismo requiere que éstos sean lo suficientemente polares para su excreción eficiente. La salida de un fármaco del organismo ocurre por diversas vías, siendo la más importante a través del riñón, en la orina. Un paciente con insuficiencia renal puede ser sometido a diálisis extracorporal, que remueve las mol´wculas pequeñas de estos fármacos. Un paciente con insuficiencia renal puede someterse a diálisis extracorpórea, que elimina moléculas pequeñas, como las de los fármacos.

A. Eliminación renal de un fármaco

La eliminación de fármacos a través de los riñones en la orina implica los tres procesos de filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva.

1. **Filtración glomerular:** Los fármacos llegan al riñón por las arterias renales, que se dividen para formar un plexo capilar glomerular. El fármaco libre (no unido a la albúmina) atraviesa las hendiduras capilares y llega al espacio de Bowman como parte del filtrado glomerular (fig.1.20). La tasa de filtración glomerular (125 ml/min) es normalmente supone alrededor del 20% del flujo plasmático renal (600 ml/min). Liposolubilidad y el pH no influyen en el paso de fármacos hacia el filtrado glomerular. Sin embargo, la variación en la velocidad de filtración glomerular y en la unión plasmática de los fármacos puede afectar este proceso.

2. **Secreción tubular proximal:** Los fármacos que no se han transferido al filtrado glomerular abandonan el glomérulo por las arteriolas eferentes, que se dividen para formar un plexo capilar que rodea la luz de la nefrona en el túbulo proximal. La secreción ocurre principalmente en el túbulo proximal mediante dos sistemas de transporte activo (con transportadores) que requieren energía: uno para los aniones (p. ej., formas desprotonadas de ácidos débiles) y otro para los cationes (p. ej., formas protonadas de bases débiles). Cada uno de estos sistemas de transporte presenta baja especificidad y pueden transportar muchos compuestos. Así, puede ocurrir competencia entre los fármacos para estos portadores dentro de cada sistema de transporte (p. ej., v. *probenecid*, pág. 513). [Nota: los prematuros y neonatos tienen un mecanismo secretor tubular desarrollado de forma incompleta, por lo que pueden retener ciertos fármacos en el filtrado glomerular.]

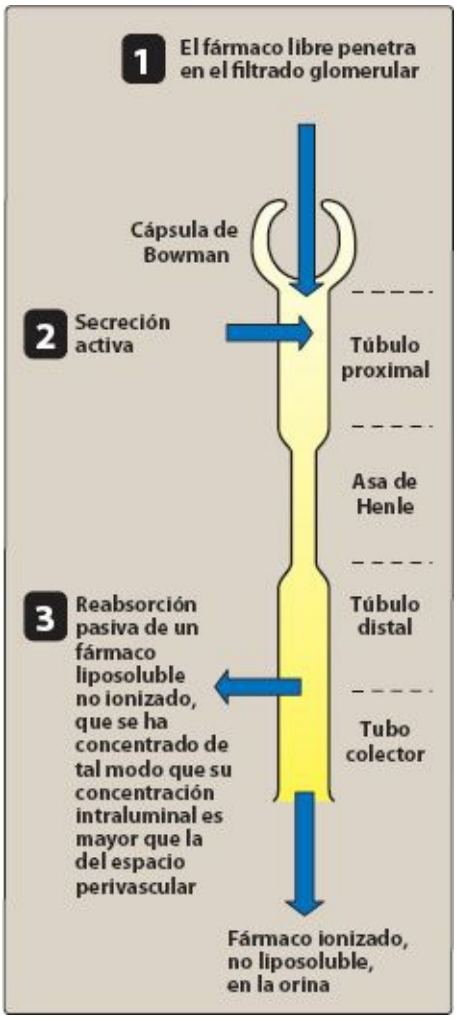


Figura 1.20
Eliminación de un fármaco a través del riñón.

3. **Reabsorción tubular distal:** A medida que un fármaco se desplaza hacia el túbulo contorneado

distal va aumentando su concentración, y excede la del espacio perivascular. El fármaco, si está sin carga eléctrica, puede difundir fuera de la luz de la nefrona y volver a la circulación sistémica. Mediante la manipulación del pH de la orina para aumentar la forma ionizada del fármaco en la luz, se puede minimizar la cantidad de difusión retrógrada y, por lo tanto, aumentar la eliminación de un fármaco no deseable. Como regla general, los ácidos débiles pueden ser eliminados por alcalinización de la orina, mientras que se puede aumentar la eliminación de las bases débiles si se acidifica la orina. Este proceso se denomina «atrapamiento iónico». Por ejemplo, a un paciente que ha recibido una sobredosis de *fenobarbital* (ácido débil) se le puede administrar *bicarbonato*, que alcaliniza la orina y mantiene el fármaco ionizado, lo que disminuye su reabsorción. Si la sobredosis es de una base débil, como la *anfetamina*, la acidificación de la orina con $ClNH_4$ causa la protonación del fármaco (esto es, se torna con carga) y aumenta su eliminación renal.

4. **Papel del metabolismo del fármaco:** La mayoría de los fármacos son liposolubles, y difunden fuera de la luz tubular renal y sin modificación química cuando la concentración del fármaco en el filtrado supera la del espacio perivascular. Para minimizar esta reabsorción, los fármacos son modificados principalmente en el hígado en sustancias más polares mediante dos tipos de reacciones: reacciones de fase I (v. pág. 14), que involucra tanto la adición de grupos hidroxilo o la remoción de grupos que bloquean los grupos hidroxilo, carboxilo o amino, y las reacciones de fase II (v. pág. 16) que utilizan la conjugación con sulfato, glicina o ácido glucurónico para aumentar la polaridad del fármaco. Los conjugados están ionizados, y las moléculas cargadas no pueden difundir de regreso fuera de la luz tubular (fig. 1.21).

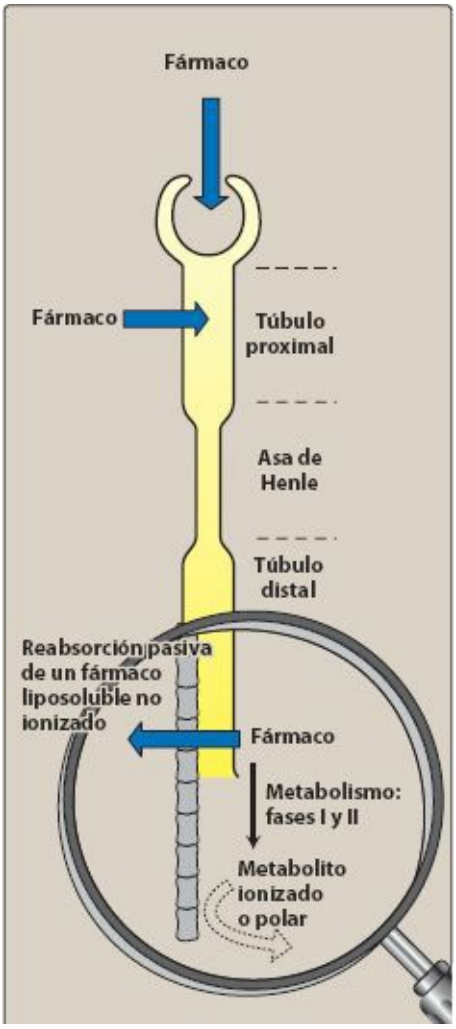


Figura 1.21

Efecto del metabolismo de los fármacos sobre la reabsorción en el túbulo distal.

VII. ELIMINACIÓN POR OTRAS VÍAS

Otras vías de depuración de fármacos incluyen vía los intestinos, bilis, pulmones y leche en mujeres en lactación, entre otras. La vía fecal está involucrada principalmente en la eliminación de fármacos que se administraron por vía oral o que se secretan son secretados de manera directa en los intestinos o la bilis. Mientras se encuentran en el tubo digestivo, la mayoría de los compuestos no son reabsorbidos y son eliminados en las heces. Los pulmones son reabsorbidos y son eliminados en las heces (p. ej. *halotano* e *isofluorano*). La eliminación de fármacos en la leche materna tiene importancia clínica como una fuente potencial de efectos secundarios indeseables para el lactante. Un lactante alimentado al seno materno estará expuesto en alguna medida a los fármacos o sus metabolitos recibidos a través de la madre. La excreción de la mayoría de los fármacos en sudor, saliva, lágrimas, pelo y piel es escasa. Sin embargo, el depósito de medicamentos en pelo y piel se ha usado en investigaciones forenses en muchos casos criminales. La depuración corporal total, es la culminación de todos los métodos de depuración y la semivida de los fármacos son medidas importantes de depuración son calculadas para prevenir toxicidad.

A. Depuración corporal total

La depuración corporal (sistémica) total, DPtotal o DP_t, es la suma de los aclaramientos de los diversos órganos metabolizadores y eliminadores del fármaco. El riñón es a menudo el principal órgano de excreción; sin embargo, el hígado también contribuye a la pérdida de fármaco mediante el metabolismo y/o la excreción por la bilis. Un paciente con insuficiencia renal puede beneficiarse a veces con un fármaco que se excrete por esta vía en el intestino y las heces, en lugar de hacerlo a través del riñón. Algunos fármacos también pueden reabsorberse por la circulación enterohepática, lo que prolonga su semivida. El depuración total puede calcularse mediante la siguiente ecuación:

$$CL_{total} = CL_{hepático} + CL_{renal} + CL_{pulmonar} + CL_{varios}$$

donde $CL_{hepático} + CL_{renal}$ son por lo general las más importantes.

B. Situaciones clínicas que modifican la semivida de un fármaco

Cuando un paciente presenta una anomalía que altera la semivida de un fármaco, es necesario ajustar sus dosis. Es importante predecir en qué pacientes es probable que cambie la semivida de un fármaco. La vida media de un fármaco aumenta por: *1)* disminución del flujo plasmático renal o del flujo sanguíneo hepático; por ejemplo, en caso de choque cardiogénico, de insuficiencia cardíaca o de hemorragia; *2)* disminución del la capacidad ára extraer el fármaco del plasma; por ejemplo, en en la enfermedad renal, y *3)* disminución del metabolismo; por ejemplo, cuando otro fármaco inhibe la biotransformación o en caso de insuficiencia hepática, como en la cirrosis. Por otra parte, la semivida de un fármaco puede disminuir por: *1)* aumento del flujo sanguíneo hepático; *2)* disminución de la unión a las proteínas, y *3)* aumento del metabolismo.

VIII. DISEÑO Y OPTIMIZACIÓN DEL RÉGIMEN DE DOSIFICACIÓN

Para iniciar la terapia con fármacos, el médico diseña un régimen de dosis que se administra tanto por infusión continua o a intervalos y dosis, dependiendo de diversos factores del paciente y el fármaco, incluyendo con que rapidez se debe alcanzar un estado basal estable (la velocidad de administración es igual a la de eliminación). El régimen puede refinarse más u optimizarse, con el fin de obtener el máximo beneficio y el mínimo de efectos adversos.

A. Regímenes de infusión continua

El tratamiento puede consistir en una sola administración de un fármaco, por ejemplo una dosis única de un agente somnífero (inductor del sueño), como *zolpidem*. Sin embargo, el tratamiento consiste en la administración continua de un fármaco, ya sea como infusión i.v. o en regímenes de una dosis oral fija a intervalos fijos (p. ej. «una tableta cada 4 h»), cada uno de los cuales resulta en la acumulación del fármaco hasta que se alcanza el estado estable. El estado estable es el punto en el cual la cantidad de fármaco que se administra es igual a la cantidad que se elimina, de modo que la los niveles plasmáticos y tisulares permanecen constantes en el caso de la administración i.v., y fluctúan alrededor de la media en el caso de la dosificación oral fija.

1. Concentración plasmática del fármaco después de la infusión i.v: Con la infusión i.v. continua, la velocidad de entrada del fármaco en el organismo es constante. En la mayoría de los casos, la cinética de eliminación de un fármaco es de primer orden; es decir, se elimina una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo. Por lo tanto, la velocidad de salida del fármaco del organismo aumenta proporcionalmente a medida que se aumenta su concentración plasmática. Después del inicio de una infusión i.v., la concentración plasmática del fármaco aumenta hasta que la velocidad de eliminación se equilibra de manera precisa con su velocidad de ingreso (fig. 1.22). Así, se alcanza un estado estable en el cual la concentración plasmática de un fármaco permanece constante.

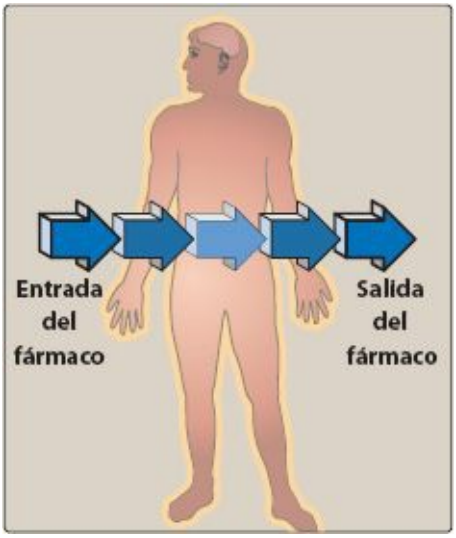


Figura 1.22
En la situación de estado estacionario o basal, la entrada (velocidad de infusión) iguala a la salida (velocidad de eliminación).

a. Influencia de la velocidad de infusión del fármaco sobre el equilibrio estacionario: Puede demostrarse que el equilibrio estacionario de la concentración plasmática es directamente proporcional a la velocidad de infusión. Por ejemplo, si se dobla la velocidad de infusión, es del doble también la concentración plasmática que se alcanza finalmente en la situación de equilibrio estacionario (fig. 1.23). Además, la concentración en equilibrio estacionario es inversamente proporcional a la depuración del fármaco. Por lo tanto, cualquier factor que disminuya la depuración, como la patología hepática o renal, aumentará la concentración en la situación de equilibrio estacionario de un fármaco administrado mediante infusión (si se asume que V_d permanece constante). Los factores que aumentan la depuración de un fármaco, como el aumento de su metabolismo, reducen la concentración en equilibrio estacionario de un fármaco

infundido.

b. Tiempo necesario para alcanzar la concentración del fármaco en situación de equilibrio dinámico: La concentración del fármaco aumenta desde 0 al comienzo de la infusión hasta su nivel final de equilibrio estacionario, C_{ss} (fig. 1.23). La velocidad fraccional de aproximación al equilibrio se alcanza mediante un proceso de primer orden.

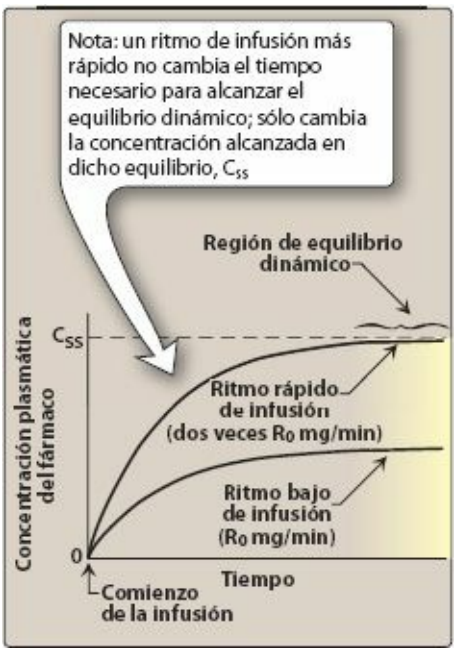


Figura 1.23
Efecto del ritmo de infusión sobre la concentración de equilibrio dinámico de un fármaco en el plasma. R_0, ritmo de infusión del fármaco.

1) **Aproximación exponencial al equilibrio estacionario:** La velocidad constante para alcanzar el equilibrio estacionario es la misma velocidad constante para la eliminación total del fármaco del cuerpo. Así, el 50% de la concentración final del fármaco en equilibrio estacionario se alcanza cuando el tiempo transcurrido desde la infusión, t, es igual a $t_{1/2}$, donde $t_{1/2}$ (semivida) es el tiempo requerido para que la concentración del fármaco cambie en un 50%. Mientras que otra semivida permite la concentración del fármaco se aproxima a 75% de la C_{ss} (v. fig. 1.24). La concentración del fármaco es del 90% de la concentración final de equilibrio estacionario cuando han transcurrido 3,3 veces el $t_{1/2}$. Por lo tanto, un fármaco alcanzará su equilibrio estacionario en aproximadamente cuatro semividas.

2) **Efecto del de la velocidad de infusión del fármaco:** El único factor determinante de la velocidad a la que un fármaco se aproxima al equilibrio dinámico es el $t_{1/2}$o k_e, y la velocidad es influenciada únicamente por los factores que afectan a la semivida. La velocidad con que se alcanza el equilibrio no es afectada por la velocidad de infusión del fármaco. Aunque al aumentar el ritmo de infusión aumenta la velocidad de infusión. Aunque aumentando la velocidad de infusión de un fármaco, se aumenta de manera concomitante la velocidad a la que cualquier concentración dada del fármaco que se alcanza en el el plasma, no influye en el tiempo necesario para lograr la concentración final de equilibrio estacionario. Esto se debe a que la concentración de equilibrio estacionario de un fármaco aumenta directamente con la velocidad de infusión (v. fig. 1.23).

3) **Velocidad de declinación del fármaco cuando cesa la infusión:** Cuando se detiene la infusión, la

concentración plasmática del fármaco declina a cero con la misma velocidad con el mismo curso de tiempo observado en el que se alcanzó el estado estable (v. fig. 1.24).

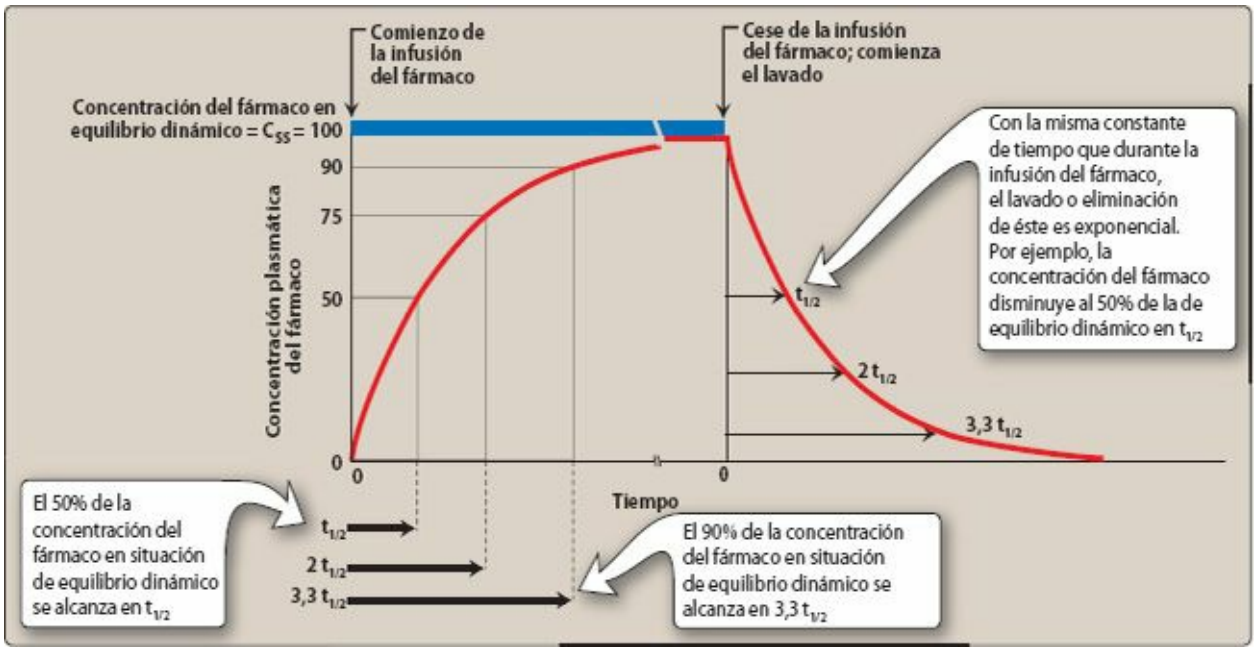


Figura 1.24
Velocidad a la que se alcanza la concentración de equilibrio dinámico de un fármaco en el plasma.

B. Cinética de regímenes de dosis fija/fijos

A menudo, la administración de un fármaco en dosis fijas es más conveniente que por infusión continua. Sin embargo, las dosis fijas administradas a intervalos fijos, como en el caso de múltiples inyecciones i.v. o administración múltiples por vía oral, generan fluctuaciones dependientes del tiempo en el nivel circulante del fármaco, lo que contrasta con el ascenso uniforme de la concentración que se observa con la infusión continua.

1. Inyecciones i.v. múltiples: Cuando se administra un fármaco repetidamente a intervalos regulares, su concentración plasmática aumenta hasta alcanzar una situación de equilibrio estacionario (fig. 1.25). Dado que la mayoría de los fármacos se administran a intervalos menores de cinco semividas y se eliminan exponencialmente a lo largo del tiempo, una cierta cantidad de fármaco de la primera dosis permanece en el organismo en el momento de administrar la segunda; algo de la segunda dosis permanece al administrar la tercera, y así sucesivamente. Por lo tanto, el fármaco se acumula hasta que, dentro del intervalo de administración, el ritmo de eliminación del fármaco (controlado por una elevada concentración plasmática) se equilibra exactamente con la velocidad administración, es decir, hasta que se alcanza la situación de equilibrio estacionario.

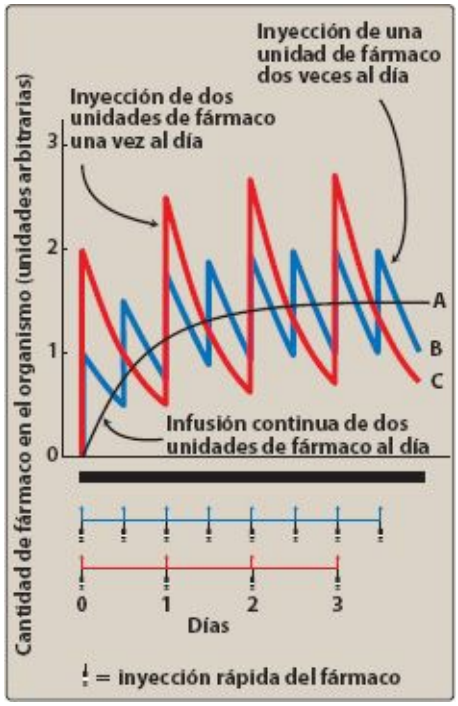


Figura 1.25
Concentraciones plasmáticas previstas de un fármaco administrado por infusión (**A**), inyección dos veces al día (**B**) o inyección una vez al día (**C**). El modelo asume que se produce una mezcla rápida en un solo compartimiento corporal y una semivida de 12 h.

a. Efecto de la frecuencia de las dosis: La concentración plasmática de un fármaco oscila en torno a una cantidad media. Al utilizar dosis más pequeñas a intervalos más breves, se reduce la amplitud de las oscilaciones en la concentración del fármaco. Sin embargo, la concentración del fármaco en situación de equilibrio estacionario y la velocidad a la cual se alcanza dicha situación no se ven afectados por la frecuencia de las dosis.

b. Ejemplo de cómo se consigue el equilibrio estacionario con diferentes regímenes de dosificación: La curva B de la figura 1.25 muestra la cantidad de fármaco presente en el organismo cuando se administra 1 g i.v. al paciente y se repite la dosis después de un intervalo que corresponde a la semivida del fármaco. Al final del primer período de dosificación, 0,50 unidades de la primera dosis del fármaco permanecen cuando se administra la segunda dosis. Al final del segundo período de dosificación, 0,75 unidades del fármaco permanecen cuando se administra la tercera dosis. La cantidad mínima del fármaco durante el intervalo de dosificación aumenta progresivamente y se acerca a un valor de 1,00 unidad, mientras que el valor máximo inmediatamente después de administrar el fármaco se acerca progresivamente a 2,00 unidades. Por lo tanto, en la situación de equilibrio estacionario se pierde 1,00 unidad del fármaco durante el intervalo de dosificación, cantidad exactamente compensada por el ritmo al se administra el fármaco. Es decir, «la velocidad de entrada» es igual a la «velocidad de salida». Como en el caso de la infusión i.v., el 90% del valor en la situación de equilibrio se alcanza en 3,3 veces la $t_{1/2}$.

2. Administración múltiple de fármacos por v.o: La mayoría de los fármacos que se administran con base ambulatoria son tomados por v.o., según un régimen de dosis fijas/intervalos fijos; por ejemplo, una determinada dosis que se ha de tomar una, dos o tres veces al día. A diferencia de la inyección i.v., los fármacos administrados oralmente pueden absorberse con lentitud, y su concentración plasmática están influenciados por la velocidad de absorción y eliminación del

fármaco (fig. 1.26).

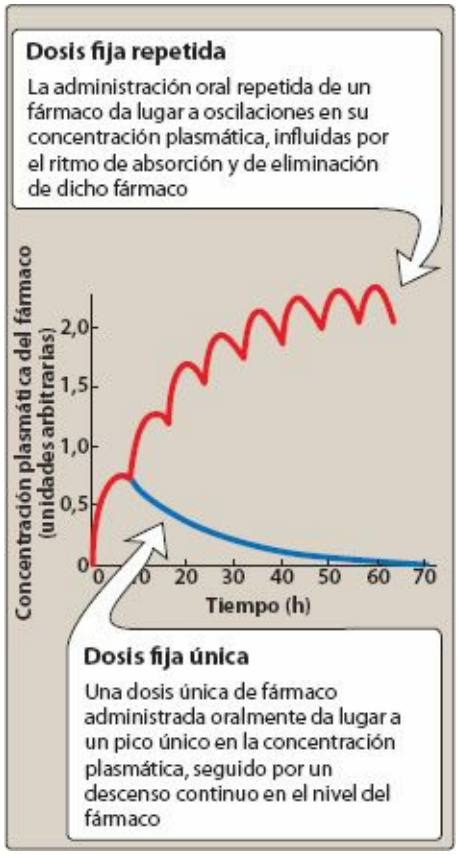


Figura 1.26
Concentraciones plasmáticas previstas de un fármaco administrado oralmente en dosis repetidas.

C. Optimización de la dosis

El objetivo del tratamiento con un fármaco dado es alcanzar y mantener una concentración del dentro de una ventana de respuesta terapéutica, al tiempo que se minimizan los efectos tóxicos y secundarios. Con un ajuste cuidadoso, la mayoría de los fármacos pueden alcanzar este objetivo. Si la ventana terapéutica (v. pág. 35) del fármaco es pequeña (p. ej., en los casos de *digoxina*, *warfarina* y *ciclosporina*), se definirá un intervalo de concentración plasmática dentro del cual el tratamiento será efectivo. La dosis requerida para mantener el tratamiento se calculará y administrará como una dosis de mantenimiento o una dosis de carga (cuando se desean efectos rápidos), y después se miden las concentraciones del fármaco. Entonces es posible ajustar la dosis y la frecuencia de dosificación si no se encuentran dentro del intervalo terapéutico.

1. **Mantenimiento de la dosis:** Los fármacos suelen administrarse de modo que se mantenga una concentración de estado constante dentro de la ventana terapéutica. Para alcanzar una concentración dada, la velocidad de administración y de eliminación del medicamento son importantes. Se requieren 4 a 5 semividas de un fármaco para alcanzar concentraciones sistémicas de estado estable. La frecuencia de dosificación puede determinarse si se conocen la concentración plasmática (Cp) objetivo, la depuración (DP) del fármaco de la circulación sistémica y la fracción (F) absorbida (biodisponibilidad):

$$\text{Frecuencia de dosificación} = \frac{(\text{objetivo } C_{plasma})(DP)}{F}$$

2. **Dosis de carga:** Es posible que resulte clínicamente inaceptable una demora en alcanzar las concentraciones plasmáticas deseadas del fármaco. Por tanto, puede inyectarse una «dosis de carga» como una dosis única con el fin de alcanzar con rapidez la concentración plasmática deseada, seguida de una infusión para mantener el estado estable (dosis de mantenimiento, fig. 1.27). En general, la dosis de carga puede calcularse como sigue:

   Dosis de carga = (V_d)(concentración plasmática de estado estable deseada)/F

   Para una infusión i.v., la biodisponibilidad es de 100%, y la ecuación pasa a ser:

   Dosis de carga = (V_d)(concentración plasmática de estado estable deseada)

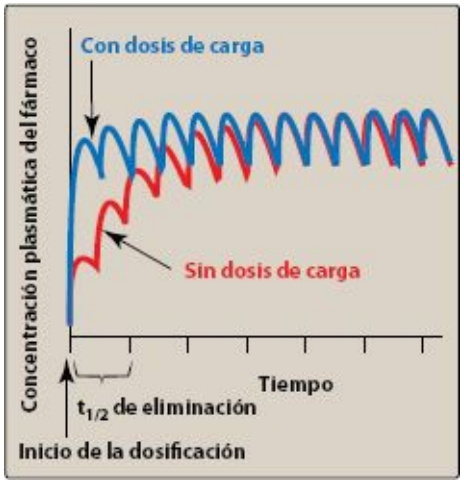


Figura 1.27
Acumulación de fármaco administrado por vía oral sin una dosis de carga y con una sola dosis de carga oral administrada en t = 0.

Las dosis de carga pueden administrarse como una dosis única o una serie de dosis. Se administran dosis de carga si el tiempo requerido para alcanzar la semivida es relativamente largo y se requiere de inmediato el beneficio terapéutico del fármaco (p. ej., *lidocaína* para arritmias). Entre las desventajas del uso de dosis de carga se incluyen mayor riesgo de efectos tóxicos del fármaco y mayor tiempo para que la concentración disminuya si resulta ser excesiva. Una dosis de carga es más útil en caso de medicamentos que se eliminan del cuerpo con relativa lentitud. Tales fármacos sólo requieren una dosis de mantenimiento baja para mantener la cantidad de medicamento en el organismo a una concentración terapéutica. Sin embargo, sin una dosis inicial más alta, se requeriría un tiempo para que la cantidad del fármaco en el organismo alcanzara un valor terapéutico que corresponda al nivel de estado estable.

3. **Ajuste de la dosis:** La cantidad de un fármaco que se administra para un trastorno dado se optimiza para un «paciente promedio». Este proceder pasa por alto la variabilidad entre pacientes, y en algunos casos se aplican principios farmacocinéticos a fin de optimizar el tratamiento para un individuo o una población de pacientes dados al tiempo que se minimizan efectos secundarios o tóxicos. La vigilancia del fármaco y su correlación con los beneficios terapéuticos es otro recurso para individualizar el tratamiento. [Nota: para fármacos con bajo índice terapéutico, se miden las concentraciones plasmáticas y se ajusta la dosis de ser apropiado.]

   La V_d es útil porque puede usarse para calcular la cantidad de medicamento necesaria con el fin de alcanzar una concentración plasmática deseada. Por ejemplo, supóngase que el gasto cardíaco de un paciente con insuficiencia cardíaca no está bien controlado a causa de concentraciones plasmáticas

inadecuadas de *digoxina*. Supóngase también que la concentración del fármaco en el plasma es de C_1, y que el valor deseado (concentración deseada) de *digoxina* (conocida por estudios clínicos) es C_2, una mayor concentración. El médico necesita saber cuánto fármaco más debe administrarse para llevar la concentración circulante del fármaco de C_1 a C_2.

$(V_d)(C_1)$ = cantidad de fármaco inicialmente en el organismo

$(V_d)(C_2)$ = cantidad de fármaco en el organismo necesaria para alcanzar la concentración plasmática deseada

La diferencia entre los dos valores es la dosis adicional necesaria, que es igual a $V_d\ (C_2 - C_1)$.

En la figura 1.28 se muestra el cambio en el tiempo de la concentración del fármaco cuando se inicia el tratamiento o se cambia la dosis.

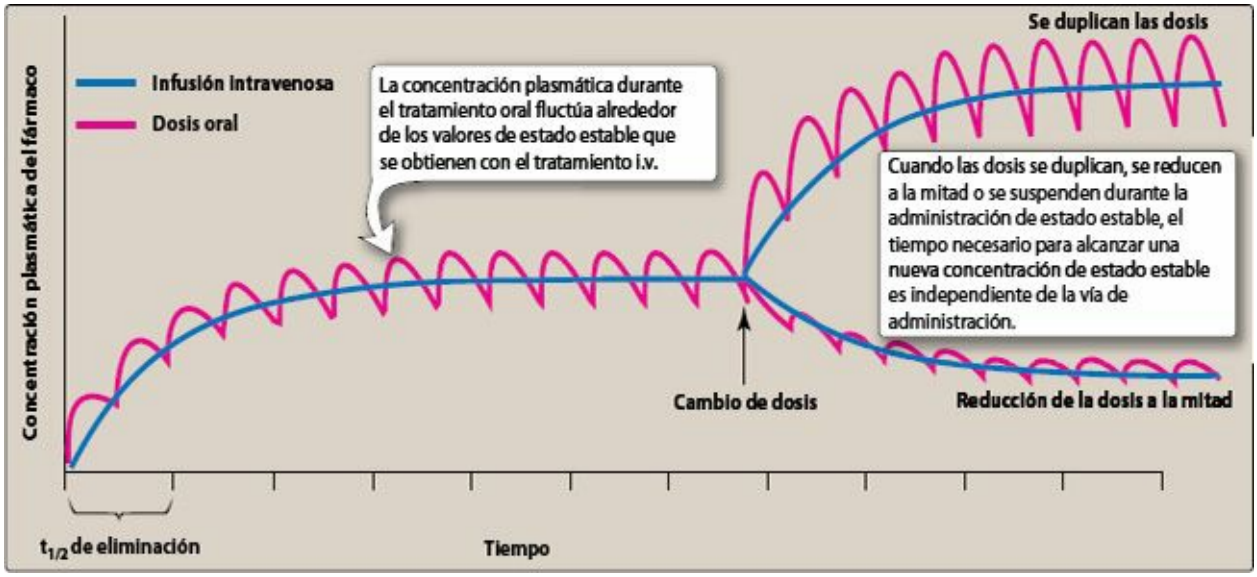


Figura 1.28
Acumulación del fármaco después de administración sostenida y después de cambiar la dosis. La dosificación inicial se realizó a intervalos de 50 % de $t_{½}$.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

1.1 Un fármaco, administrado en una dosis única de 100 mg, da lugar a un pico de concentración plasmática de 20 µg/ml. El volumen aparente de distribución es (asumiendo una distribución rápida y una eliminación insignificante antes de medir el nivel plasmático máximo) de

A. 0,5 L.
B. 1 L.
C. 2 L.
D. 5 L.
E. 10 L.

Respuesta correcta = D. V_d = D/C, donde D es la cantidad total de fármaco en el organismo, y C, la concentración plasmática del fármaco. Por lo tanto, V_d = 100 mg/20 mg/ml = 100 mg/20 mg/L = 5 L.

1.2 Un fármaco con una semivida de 12 h se administra en infusión i.v. continua. ¿Cuánto tiempo ha de transcurrir hasta que el fármaco alcance el 90% de su nivel final de equilibrio estacionario?

A. 18 h.
B. 24 h.
C. 30 h.
D. 40 h.
E. 90 h.

Respuesta correcta = D. Se aproxima al 90% del equilibrio dinámico final en $(3,3)(t_{1/2}) = (3,3)(12) =$ aprox. 40 h.

1.3 ¿Cuál de las siguientes acciones se asocia a la duplicación de la concentración de un fármaco en fase de equilibrio estacionario?

A. Duplicar el ritmo de la infusión.
B. Mantener el ritmo de infusión, pero doblar la dosis de carga.
C. Duplicar el ritmo de infusión y la concentración del fármaco infundido.
D. Triplicar el ritmo de infusión.
E. Cuadruplicar el ritmo de infusión.

Respuesta correcta = A. La concentración de un fármaco en situación de equilibrio estacionario es directamente proporcional al ritmo de infusión. Al aumentar la dosis de ataque se produce un incremento transitorio en el nivel del fármaco, pero la concentración en equilibrio estacionario no se altera. Al doblar el ritmo de infusión y la concentración del fármaco infundido, se cuadruplica la concentración del fármaco en la situación de equilibrio estacionario. Al triplicar o cuadriplicar el ritmo de infusión, se triplican o cuadruplican las concentraciones del fármaco en situación de equilibrio estacionario.

1.4 Una paciente con insuficiencia cardíaca presenta intoxicación por digoxina. Recibió 125 µg como dosis estándar. Se informó que los valores séricos eran de 2 ng/ml (2 µg/L). La concentración plasmática deseada es de 0.8 ng/ml. ¿Cuál dosis debe recibir?

A. 25 µg.
B. 50 µg.
C. 75 µg.
D. 100 µg.
E. 125 µg.

Respuesta correcta = B. V_d = dosis/C = 125 µg/(2 µg/L) = 62.5 L. $V_d(C_2 - C_1)$ = dosis por recibir = 62.5 (0.8 µg/L – 2 µg/L) = –75 µg. Se sustrae esta dosis de la dosis estándar. Nueva dosis por administrar = 125 µg – 75 µg = 50 µg.

1.5 La adición de ácido glucurónico a un fármaco:

A. disminuye su hidrosolubilidad.
B. habitualmente provoca la inactivación del fármaco.
C. es un ejemplo de reacción en fase I.
D. ocurre al mismo ritmo en el adulto y en el recién nacido.
E. involucra al citocromo P450.

Respuesta correcta = B. La adición de ácido glucurónico impide el reconocimiento del fármaco por parte de su receptor. El ácido

glucurónico posee carga eléctrica y el fármaco conjugado tiene una mayor hidrosolubilidad. La conjugación es una reacción de fase II. El recién nacido es deficitario en las enzimas conjugadoras. El citocromo P450 interviene en las reacciones de fase I.

Interacciones fármaco-receptor y farmacodinamia

2

I. GENERALIDADES

La farmacodinamia describe las acciones de un fármaco en el organismo y la influencia de las concentraciones plasmáticas en la magnitud de la respuesta. La mayoría de los fármacos ejercen sus efectos, tanto benéficos como perjudiciales, debido a su interacción con receptores, es decir, macromoléculas blanco especializadas, presentes en la superficie o en el interior de las células. Los fármacos se unen a los receptores, iniciándose una serie de modificaciones en la actividad bioquímica o biofísica de una célula mediante un proceso llamado transducción de señales (fig. 2.1).

II. TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES

Los fármacos actúan como señales, y sus receptores actúan como detectores de señales. Muchos receptores señalizan su reconocimiento de un ligando unido iniciando una serie de reacciones que culminan en una respuesta intracelular específica. [Nota: el término «ligando» se refiere a una pequeña molécula que se une a un sitio en una proteína receptora. El ligando puede ser una molécula natural o un fármaco.] Las moléculas «segundo mensajero» (también llamadas moléculas efectoras) son parte de la cascada de sucesos que traducen la unión a ligando en una respuesta celular.

A. El complejo fármaco-receptor

Las células pueden poseer diferentes tipos de receptores, cada uno de ellos específico para un determinado ligando. En el corazón, por ejemplo, existen receptores β para la adrenalina o la noradrenalina, y receptores muscarínicos para la acetilcolina. Estos receptores interactúan dinámicamente para controlar funciones cardíacas vitales. La magnitud de la respuesta es proporcional al número de complejos fármaco-receptor:

$$\text{Fármaco} + \text{receptor} \rightleftarrows \text{Complejo fármaco-receptor} \rightarrow \text{efecto biológico}$$

Este concepto se halla íntimamente relacionado con la formación de complejos entre una enzima y un sustrato, o entre un antígeno y un anticuerpo; estas interacciones tienen muchas características en común, y quizás la más notable de ellas es la especificidad del receptor por un determinado ligando. Sin embargo, el receptor no sólo tiene la capacidad de reconocer a un ligando, sino que también puede acoplar o transducir esta unión en una respuesta mediante un cambio estructural o un efecto bioquímico. La mayoría de los receptores reciben un nombre que indica el tipo de sustancia que interactúa mejor con él. Por ejemplo, el receptor para histamina se llama así, receptor de histamina. Aunque gran parte de este capítulo se concentrará en la interacción de fármacos con receptores específicos, es importante tener presente que no todos los fármacos ejercen su efecto interactuando con un receptor. Por ejemplo, los antiácidos neutralizan químicamente el exceso de ácido gástrico, con lo que reducen los síntomas de las «agruras».

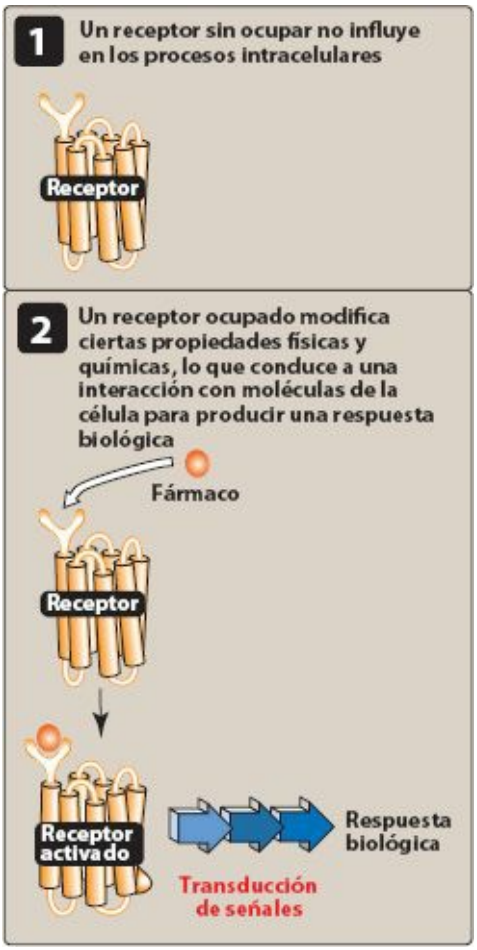


Figura 2.1
El reconocimiento de un fármaco por parte de un receptor desencadena una respuesta biológica.

B. Estados del receptor

De manera tradicional, se ha considerado que la unión de un ligando hace que los receptores cambien de un estado inactivo (R) a otro activado (R*). El receptor activado interactúa entonces con moléculas efectoras intermediarias para producir un efecto biológico. Este modelo de ajuste inducido es un esquema intuitivo simple y se usa en las ilustraciones de este capítulo. Datos más recientes sugieren que los receptores existen al menos en dos estados, inactivo (R) y activo (R*), que se encuentran en equilibrio reversible entre sí. En ausencia de un agonista, R* suele representar una pequeña fracción de la población total de receptores (esto es, el equilibrio favorece el estado inactivo). Los fármacos que ocupan el receptor pueden estabilizarlo en un estado conformacional dado. Algunos fármacos pueden causar desplazamientos similares del equilibrio entre R y R* como un ligando endógeno. Por ejemplo, los medicamentos que actúan como agonistas se unen al estado activo de los receptores y, de este modo, desplazan el equilibrio con rapidez de R a R*. Otros pueden inducir un cambio que puede diferir del ligando endógeno. Estos cambios hacen al receptor menos funcional o del todo afuncional.

C. Principales familias de receptores

La farmacología define un receptor como toda molécula biológica a la que se une un fármaco y provoca una respuesta medible. Las enzimas y las proteínas estructurales pueden considerarse como receptores farmacológicos. Sin embargo, las fuentes más abundantes de estos receptores que pueden explotarse terapéuticamente son proteínas responsables de transducir las señales extracelulares en respuestas intracelulares. Estos receptores pueden dividirse en cuatro familias: *1)*

canales iónicos activados por ligandos; *2)* receptores acoplados a la proteína G, *3)* receptores ligados a las enzimas, y *4)* receptores intracelulares (fig. 2.2). El tipo de receptor que interactúa con un ligando depende de la naturaleza de éste. Los ligandos hidrófilos interactúan con receptores que se hallan sobre la superficie celular (v. fig. 2.2A, B, C). En cambio, los ligandos hidrófobos pueden penetrar en las células a través de la bicapa lipídica de la membrana celular para interactuar con los receptores intracelulares (v. fig. 2.2D).

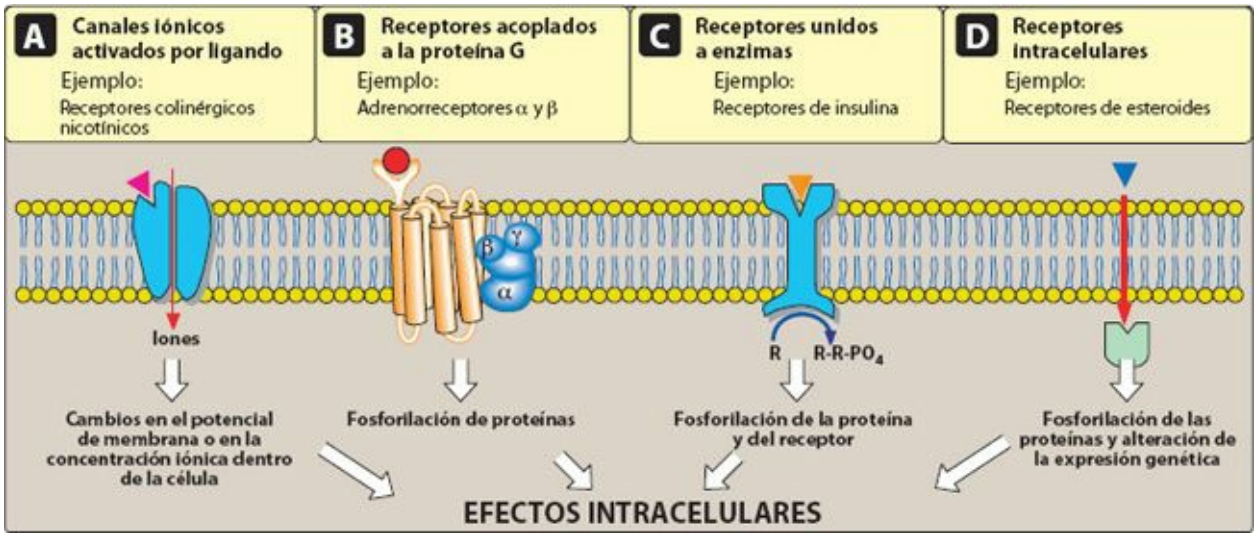


Figura 2.2
Mecanismos de señalización transmembrana. **A.** Un ligando se une al dominio extracelular de un canal activado por un ligando. **B.** Un ligando se une al dominio de un receptor en serpentina, que está acoplado a una proteína G. **C.** Un ligando se une al dominio extracelular de un receptor que activa una enzima cinasa. **D.** Un ligando liposoluble difunde a través de la membrana para interactuar con su receptor intracelular.

1. **Canales iónicos activados por ligando:** La primera familia de receptores comprende los canales iónicos activados por ligandos, que son responsables del flujo de iones a través de las membranas celulares (v. fig. 2.2A). La actividad de estos canales está regulada por su unión con un ligando. La respuesta de estos receptores es muy rápida, con una duración de unos pocos milisegundos. El receptor nicotínico y el receptor del ácido γ-aminobutírico (GABA) son ejemplos importantes de receptores activados por ligandos cuyas funciones se modifican por la acción de numerosos fármacos. La estimulación del receptor nicotínico por la *acetilcolina* da lugar a la entrada de sodio y la consiguiente generación de un potencial de acción y la activación de la contracción del músculo esquelético. Las *benzodiazepinas*, por otra parte, refuerzan la estimulación que ejerce el GABA sobre sus receptores, lo que incrementa la entrada de cloro y la hiperpolarización de la célula respectiva. Otros canales iónicos no activados por ligandos, como los canales de sodio activados por el voltaje, son importantes receptores para diversas clases de fármacos, como los anestésicos locales.

2. **Receptores acoplados a la proteína G:** Una segunda familia de receptores está constituida por los que están acoplados a la proteína G. Estos receptores están compuestos por un solo péptido helicoidal con siete regiones transmembrana, y se hallan unidos a una proteína G (G_s, Gi y otras) con tres subunidades, una subunidad α que se une al trifosfato de guanosina (GTP) y las subunidades βγ (fig. 2.3). La unión del ligando apropiado con la región extracelular del receptor activa la proteína G, de modo que el GTP reemplaza al difosfato de guanosina (DGP) en la subunidad α. Se disocia la proteína G, y tanto la subunidad α- DGP como la doble subunidad βγ

interaccionan después con otros efectores celulares, habitualmente una enzima o un canal iónico. A continuación, estos efectores modifican las concentraciones de segundos mensajeros, responsables de ulteriores acciones en el interior de la célula. La estimulación de estos receptores da lugar a respuestas que duran varios segundos o minutos. Los receptores acoplados a proteína G son el tipo más abundante, y su activación explica las acciones de la mayoría de los fármacos. Entre los procesos importantes mediados por receptores acoplados a proteína G se incluyen neurotransmisión, olfato y visión.

a. Segundos mensajeros: Son esenciales para conducir y amplificar las señales procedentes de los receptores acoplados a la proteína G. Una vía común activada por la proteína G_s, y por otros tipos de proteínas G, es la activación de la adenilato ciclasa por las subunidades α-DGP, lo que origina la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), un segundo mensajero que regula la fosforilación de las proteínas. Las proteínas G activan también la fosfolipasa C, responsable de la generación de otros dos segundos mensajeros, a saber, inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol. Estos efectores son responsables de la regulación de las concentraciones intracelulares de calcio libre, así como de otras proteínas. El diacilglicerol activa varias enzimas tales como la proteína cinasa (PCC) dentro de la célula que conducen a una gran variedad de efectos fisiológicos.

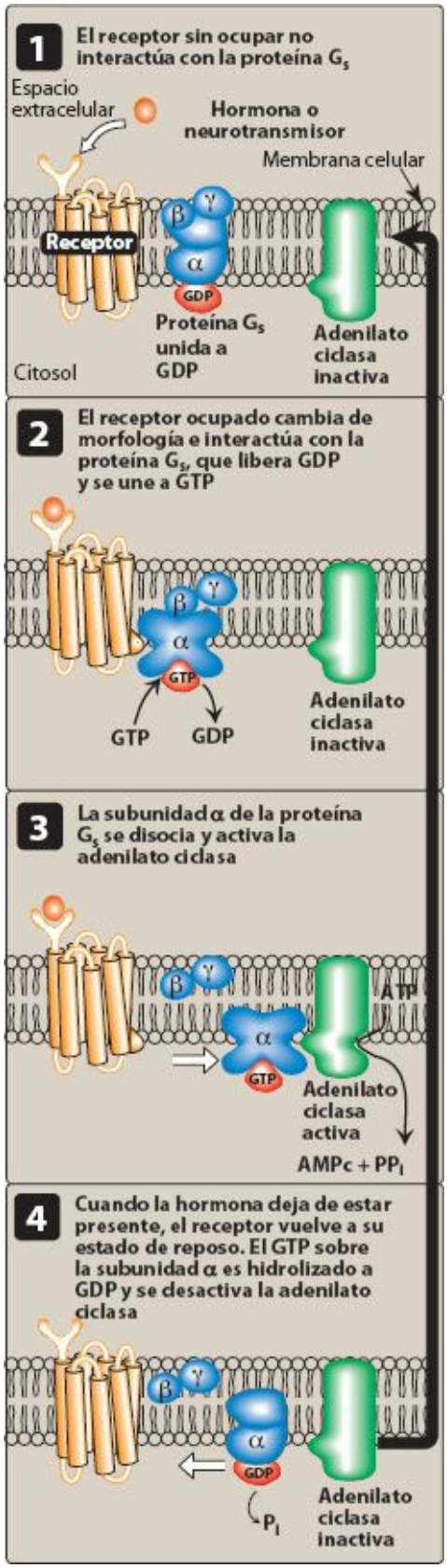


Figura 2.3
El reconocimiento de las señales químicas por parte de los receptores de la membrana acoplados a la proteína G desencadena un aumento (o, con menor frecuencia, una disminución) en la actividad de la adenilato ciclasa.

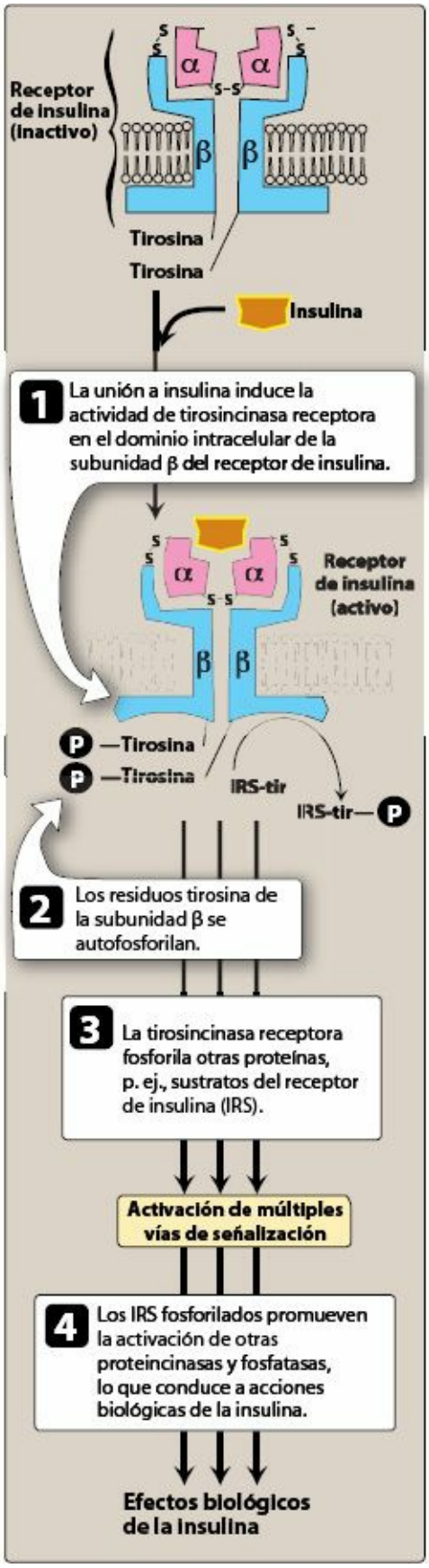


Figura 2.4
Receptor de insulina.

3. **Receptores ligados a las enzimas:** Una tercera familia importante de receptores consiste en una proteína que atraviesa la membrana una vez y puede formar dímeros o complejos multisubunidades. Estos receptores poseen actividad enzimática en el citosol como parte integral de su estructura o función (v. fig. 2.4). La unión de un ligando a un dominio extracelular activa o

inhibe esta actividad enzimática citosólica. La duración de las respuestas de estos receptores frente a la estimulación es de minutos u horas. Los receptores más comunes ligados a las enzimas (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, péptido natriurético auricular, insulina y otros) son los que poseen una actividad tirosincinasa como parte de su estructura. Es característico que, tras la unión del ligando con las subunidades del receptor, éste experimenta cambios estructurales que convierten su forma inactiva en una forma de cinasa activa. El receptor activado se autofosforila y provoca la fosforilación de los residuos de tirosina en proteínas específicas (v. fig. 2.4). La adición de un grupo fosfato puede modificar sustancialmente la estructura tridimensional de la proteína blanco, por lo que actúa como un interruptor molecular. Por ejemplo, cuando la hormona peptídica insulina se une a dos subunidades de su receptor, la actividad intrínseca tirosincinasa provoca la autofosforilación del propio receptor. A su vez, el receptor fosforilado fosforila las moléculas blanco (péptidos del sustrato del receptor insulínico) que luego activan otras importantes señales celulares, como el IP3 y el sistema proteincinasa activado por mitógenos. Esta cascada de activaciones da lugar a que se multiplique la señal inicial, de un modo muy parecido a lo que ocurre con los receptores acoplados a la proteína G.

4. **Receptores intracelulares:** La cuarta familia de receptores difiere considerablemente de las otras tres en que el receptor es totalmente intracelular y, por lo tanto, el ligando ha de difundir hacia el interior de la célula para interactuar con el receptor (fig. 2.5). Este hecho plantea unas limitaciones a las propiedades físicas y químicas del ligando, que debe poseer la suficiente liposolubilidad para atravesar la membrana de la célula blanco. Debido a que estos ligandos son liposolubles, se transportan en el organismo unidos a proteínas del plasma, como la albúmina. Por ejemplo, las hormonas esteroideas ejercen su acción sobre las células blanco a través de este mecanismo de receptores. La unión del ligando con su receptor sigue un patrón general en el que el receptor se activa por la disociación de un pequeño péptido represor. El complejo activado ligando-receptor emigra al núcleo, donde se une a secuencias específicas de ADN y da lugar a la regulación de la expresión genética. El período de activación y respuesta de estos receptores es mucho más prolongado que el de los otros mecanismos antes descritos. Debido a que la expresión genética y, por lo tanto, la síntesis de proteínas se modifican, las respuestas celulares no se observan hasta después de que haya transcurrido un período considerable (30 min o más), y la duración de la respuesta (horas o días) es mucho mayor que en otras familias de receptores. Otros blancos de ligandos intracelulares son proteínas intracelulares, enzimas, RNA y ribosomas. Por ejemplo, la tubulina es el blanco de antineoplásicos como *paclitaxel* (v. página 500), la enxima dihidrofolato reductasa es el blanco de antimicrobianos como *trimetoprim* (v. pág. 416), y la subunidad 50S del ribosoma bacteriano es el blanco de antibióticos macrólidos como la *eritromicina* (v. pág. 401).

D. Algunas características de la transducción de señales

La transducción de señales tiene dos importantes características: *1)* la capacidad de amplificar las señales pequeñas, y *2)* mecanismos para proteger a la célula de la estimulación excesiva.

1. **Amplificación de la señal:** Una característica de muchos receptores, especialmente de los que responden a hormonas, neurotransmisores y péptidos, es su capacidad para amplificar la duración e intensidad de la señal. La familia de receptores ligados a la proteína G ejemplifica muchas de las posibles respuestas iniciadas por la unión del ligando con el receptor. Específicamente, dos fenómenos son responsables de la amplificación de la señal ligando-receptor. Primero, un único complejo ligando-receptor puede interactuar con muchas proteínas G, de modo que se multiplica muchas veces la señal original. Segundo, las proteínas G activadas persisten durante más tiempo que el complejo ligando-receptor original. La unión del *salbutamol*, por ejemplo, puede persistir

sólo durante unos milisegundos, pero las proteínas G activadas subsiguientes pueden persistir durante cientos de milisegundos. La prolongación y amplificación ulterior de la señal inicial viene mediada por la interacción de las proteínas G con sus respectivos blancos intracelulares. Debido a esta amplificación, es posible que sólo sea necesaria la ocupación de una fracción de los receptores totales para un determinado ligando y que se obtenga aun así una respuesta máxima de la célula. Los sistemas que presentan esta conducta se califican de receptores ahorradores. El 99% de los receptores de insulina pertenecen a esa clase. Esto constituye una inmensa reserva funcional que garantiza la entrada de cantidades suficientes de glucosa en la célula. En el otro extremo de la escala se halla el corazón humano, donde cerca del 5-10% del total de los adrenorreceptores β son ahorradores. Una importante consecuencia es que en caso de insuficiencia el corazón posee una escasa reserva funcional; la mayoría de los receptores deben estar ocupados para obtener la máxima contractilidad.

2. **Desensibilización de los receptores:** La administración repetida o continuada de un agonista (o de un antagonista) puede producir cambios en la capacidad de respuesta del receptor. Para evitar un posible daño a la célula (p. ej., concentraciones elevadas de calcio que inician el proceso de muerte celular), diversos mecanismos han evolucionado para proteger a la célula frente a estimulación excesiva. Cuando la administración reiterada de un fármaco da lugar a una disminución de sus efectos, el fenómeno se denomina taquifilaxia. El receptor se desensibiliza frente a la acción del fármaco (fig. 2.6). En este fenómeno, los receptores siguen presentes en la superficie celular, pero no responden al ligando. Otros tipos de desensibilización se producen cuando los receptores se regulan a la baja. La unión del agonista da lugar a cambios moleculares en los receptores unidos a la membrana, de modo que el receptor sufre una endocitosis y queda apartado de una ulterior interacción con el agonista. Estos receptores pueden reciclarse en la superficie celular, con recuperación de su sensibilidad, o procesarse y degradarse, lo que disminuye el número total de receptores disponibles. Algunos receptores, particularmente los canales activados por voltaje, requieren un tiempo finito (período refractario) después de la estimulación, antes de que puedan activarse de nuevo. Durante esta fase de recuperación, se hallan en estado «refractario» o «sin respuesta».

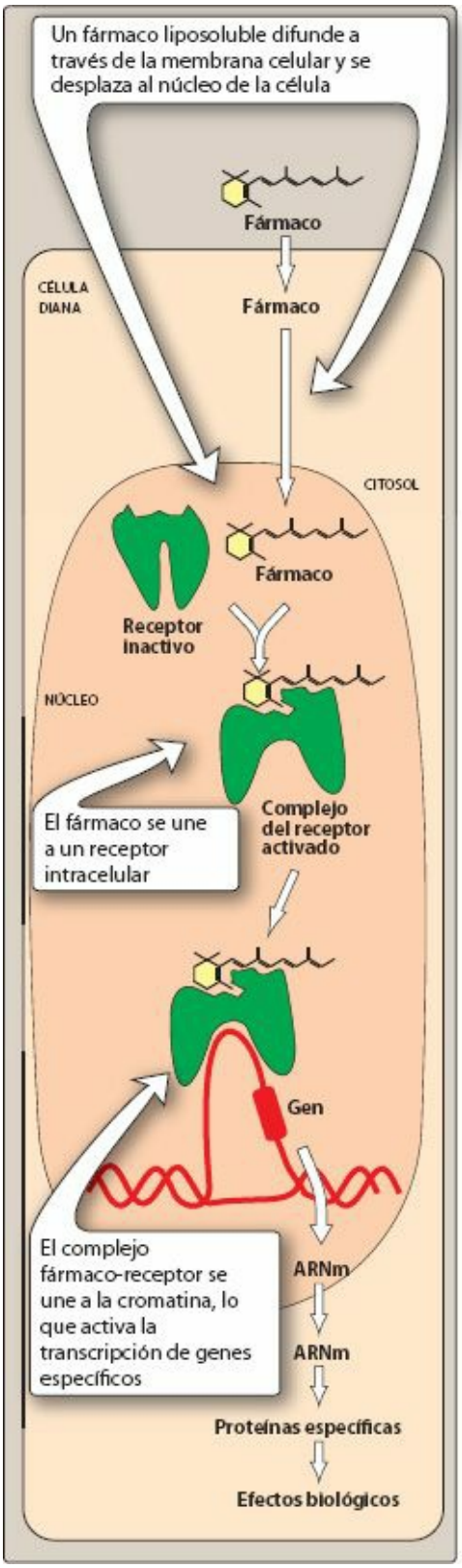


Figura 2.5
Mecanismos de los receptores intracelulares. ARNm = ARN mensajero.

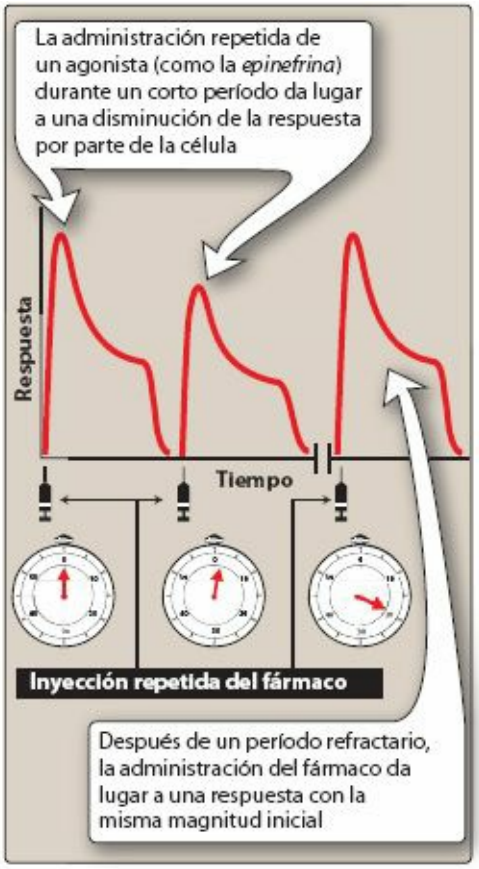


Figura 2.6
Desensibilización de los receptores.

III. RELACIONES DOSIS-RESPUESTA GRADUALES

Los agonistas son fármacos que pueden unirse a un receptor y provocar una respuesta biológica. Un agonista suele imitar la acción del ligando endógeno original sobre el receptor, como es el caso de la noradrenalina sobre los receptores β_1 del corazón. La magnitud del efecto del fármaco depende de su concentración a nivel del receptor, lo que a su vez viene determinado por la dosis administrada y por factores propios del perfil farmacocinético del fármaco, como sus tasas de absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

A. Relaciones dosis-respuesta graduales

A medida que aumenta la concentración del fármaco, aumenta también la magnitud de su efecto farmacológico. La respuesta es un efecto gradual, es decir, con una respuesta continua y gradual. Al representar gráficamente la magnitud de la respuesta frente a las dosis crecientes de un fármaco, se obtiene una curva cuya forma general se expone en la figura 2.7A. La curva puede describirse como una hipérbole rectangular, una curva muy familiar en biología porque puede aplicarse a diversos fenómenos biológicos, como la unión de los ligandos, la actividad enzimática y las respuestas a los fármacos. Dos importantes propiedades de los fármacos pueden determinarse mediante las curvas graduales de dosis-respuesta.

1. **Potencia:** La primera propiedad es la potencia, una medida de la cantidad del fármaco necesaria para producir un efecto de una determinada magnitud. Por diversos motivos, para determinar la potencia se utiliza la concentración que produce un efecto equivalente al 50% del efecto máximo; habitualmente se designa como concentración efectiva 50 o CE_{50}. En la figura 2.7 se indica el valor de CE_{50} para los fármacos A y B. El fármaco A es más potente que el fármaco B porque es

necesario administrar menos cantidad del fármaco A para obtener un efecto del 50%. Las presentaciones de los fármacos reflejan su potencia. Por ejemplo, el *candesartán* y el *irbesartán* son bloqueadores del receptor de la angiotensina, que se utilizan solos o combinados para tratar la hipertensión. El *candesartán* es más potente que el *irbesartán*, debido a que la gama de dosis de *candesartán* es de 4 a 32 mg, en comparación con 75 a 300 mg para el *irbesartán*. En la figura 2.6, e l *candesartán* sería el fármaco A, y el *irbesartán*, el fármaco B. Un factor importante que contribuye a la dimensión de CE_{50} es la afinidad del fármaco por el receptor. A menudo se emplean para ello gráficas semilogarítmicas debido a que la gama de dosis (o de concentraciones) puede abarcar varios órdenes de magnitud. Al representar gráficamente el logaritmo (log) de la concentración, puede incluirse en la gráfica toda la gama de dosis. Como se muestra en la figura 2.7B, las curvas adquieren forma sigmoidea, lo cual simplifica la interpretación de la respuesta de la dosis.

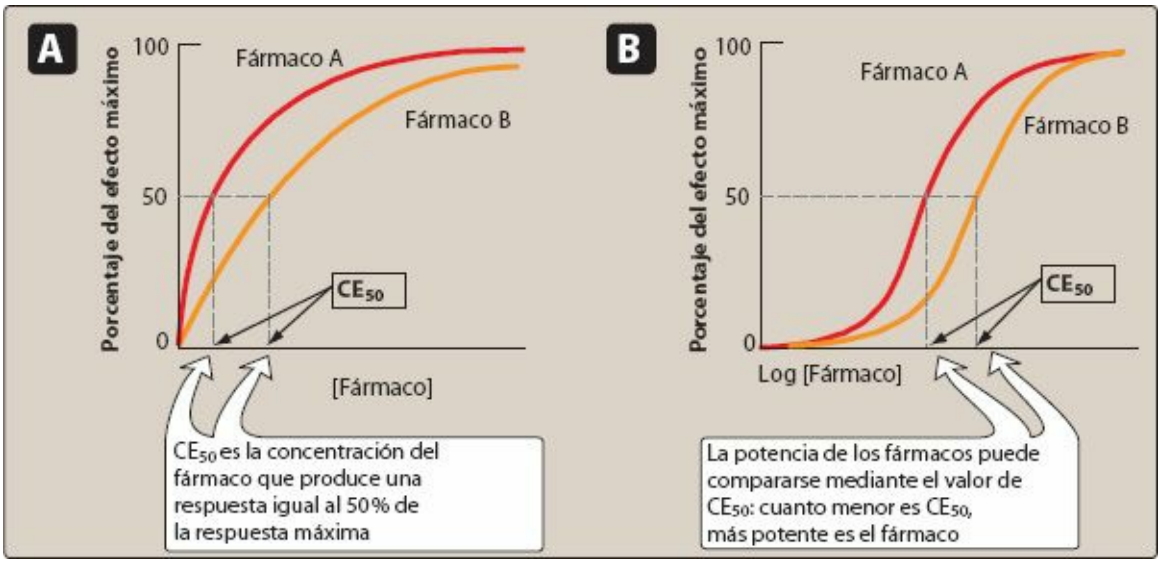


Figura 2.7
Efecto de la dosis en la magnitud de la respuesta farmacológica. **A.** Gráfica lineal. **B.** Representación semilogarítmica de los mismos datos. CE_{50}, dosis del fármaco que provoca el 50% de la respuesta máxima.

2. **Eficacia:** La segunda propiedad de los fármacos que puede determinarse a partir de la gráfica gradual de dosis-respuesta es la eficacia del fármaco, es decir, su capacidad para producir una respuesta fisiológica cuando interactúa con un receptor. La eficacia depende del número de complejos fármaco-receptor que se forman y de la eficiencia del acoplamiento del receptor activado a las respuestas celulares. Análogamente a la velocidad máxima para las reacciones catalizadas por enzimas, la respuesta máxima ($E_{máx}$) o eficacia es más importante que la potencia de un fármaco. Un fármaco con mayor eficacia es más benéfico terapéuticamente que otro que sea más potente. Para la eficacia máxima de un fármaco se supone que todos los receptores están ocupados por él, y no se observará aumento de la respuesta si se agregan más fármacos. Este concepto sólo sigue siendo válido si no hay presentes «receptores de repuesto» (v. pág. 29). En la figura 2.8 se ofrece la respuesta a fármacos de potencia y eficacia diversas.

B. Efecto de la concentración de fármacos en la unión con el receptor

En la relación cuantitativa entre la concentración del fármaco y la ocupación del receptor, la ley de acción de masas se aplica a la cinética de unión de las moléculas del fármaco y del receptor.

$$\text{Fármaco} + \text{receptor} \rightleftarrows \text{complejo fármaco-receptor} \rightarrow \text{efecto biológico}$$

Asumiendo que la unión de una molécula del fármaco no altera la unión de las moléculas siguientes, se puede expresar matemáticamente la relación entre el porcentaje (o fracción) de los receptores unidos y la concentración del fármaco:

$$\frac{[DR]}{[R_t]} = \frac{[D]}{K_d + [D]} \qquad (1)$$

donde [D] = concentración del fármaco libre; [DR] = concentración del fármaco unido; $[R_t]$ = concentración del total de receptores, que es igual a la suma de las concentraciones de los receptores no unidos (libres) y de los receptores unidos; y K_d = [D][R]/[DR] es la constante de disociación del fármaco del receptor. El valor de K_d puede utilizarse también para determinar la afinidad de un fármaco con su receptor. La afinidad describe la intensidad de interacción (unión) entre un ligando y su receptor. Cuanto mayor es el valor de K_d, más débil es la interacción, y menor la afinidad. Ocurre lo contrario cuando un fármaco tiene un valor bajo de K_d. La unión del ligando al receptor es fuerte, y la afinidad, alta. La ecuación (1) define una curva en forma de hipérbole cuadrangular (fig. 2.9A). Al ir aumentando la concentración del fármaco libre, el cociente entre las concentraciones de los receptores unidos y el total de receptores se acerca a la unidad. La unión del fármaco a su receptor inicia sucesos que en última instancia conducen a una respuesta biológica medible. Así, no es sorprendente que la curva de la figura 2.9 y las curvas que representan la relación entre dosis y efecto (fig. 2.7) sean similares.

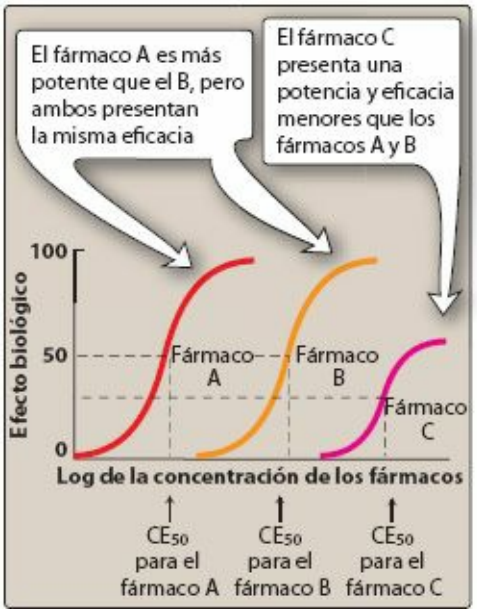


Figura 2.8
Curva típica de dosis-respuesta para los fármacos que presentan diferencias en su potencia y eficacia. CE_{50}, dosis del fármaco que produce el 50% de la respuesta máxima.

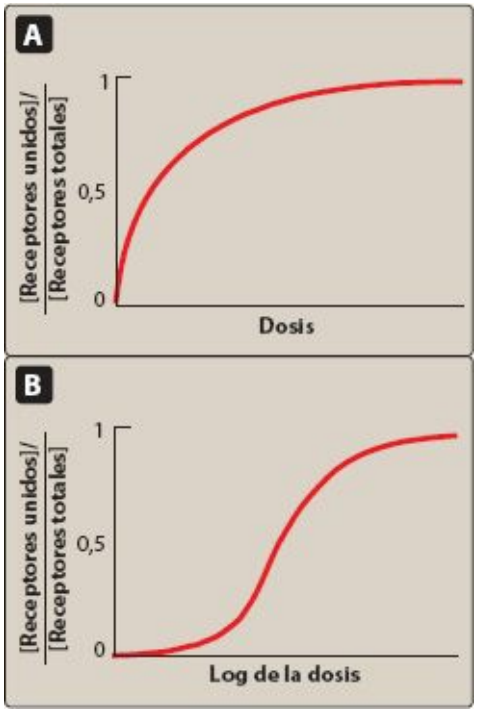


Figura 2.9
Efecto de la dosis sobre la magnitud de la unión del fármaco.

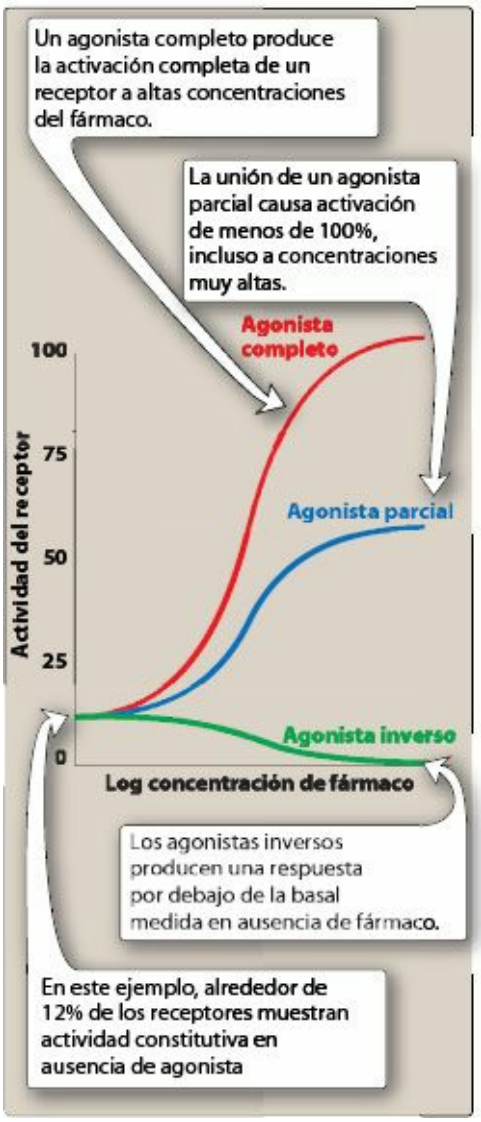


Figura 2.10

Efectos de los fármacos agonistas completos, parciales e inversos en la actividad del receptor.

C. Relación entre la unión y el efecto

El modelo matemático que describe la concentración del fármaco y la unión al receptor puede aplicarse a la dosis (concentración del fármaco) y a la respuesta (o efecto) si se cumplen los siguientes supuestos: *1)* la magnitud de la respuesta es proporcional a la cantidad de receptores unidos u ocupados; *2)* se alcanza $E_{máx}$ cuando todos los receptores están unidos, y *3)* en la unión del fármaco al receptor no existe cooperación. En este caso,

$$\frac{[E]}{[E_{máx}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]} \qquad (2)$$

donde [E] = efecto del fármaco a la concentración [D], y $[E_{máx}]$ = efecto máximo del fármaco.

IV. AGONISTAS

Si un fármaco se une a un receptor y produce una respuesta biológica, un agonista puede imitar la respuesta de un ligando endógeno en el receptor, o puede inducir una respuesta distinta a partir del receptor y su mecanismo de transducción.

A. Agonistas completos

Si un fármaco se une a un receptor y produce una respuesta biológica máxima que imita la respuesta al ligando endógeno, se le conoce como agonista completo (fig. 2.10). Existen receptores en estados conformacionales activo o inactivo que están en equilibrio reversible entre sí. Los fármacos que ocupan el receptor pueden estabilizarlo en un estado conformacional dado. Por tanto, otra definición de agonista es la de fármaco que se une a un receptor, estabilizándolo en su estado conformacional activo. Por ejemplo, la *fenilefrina* es agonista en los adrenorreceptores α_1, dado que sus efectos se asemejan a los del ligando endógeno, la noradrenalina. Al unirse la *fenilefrina* con los adrenorreceptores α_1 en las membranas celulares del músculo liso vascular, moviliza el Ca^{2+} intracelular, lo que origina la contracción de los filamentos de actina y miosina. El acortamiento de las células musculares reduce el diámetro de las arteriolas, con aumento de la resistencia al flujo sanguíneo. A consecuencia de ello, aumenta la presión arterial para mantener el flujo sanguíneo. Como se pone de manifiesto en esta breve descripción, un agonista puede tener muchos efectos mesurables, como las acciones sobre moléculas intracelulares, células, tejidos y organismos intactos. Todos estos efectos son atribuibles a la interacción de la molécula del fármaco con la molécula del receptor. En general, un agonista total posee una fuerte afinidad por su receptor y una buena eficacia.

B. Agonistas parciales

Los agonistas parciales tienen eficacia (actividad intrínseca) mayor de cero pero menor que la de un agonista completo (fig. 2.10). Incluso si todos los receptores están ocupados, los agonistas parciales no pueden producir una $E_{máx}$ de la misma magnitud que la de un agonista completo. Sin embargo, un agonista parcial puede tener afinidad mayor, menor o equivalente a la de un agonista completo. Una característica única de estos fármacos es que, en condiciones apropiadas, un agonista parcial puede actuar como antagonista de un agonista completo. Considérese lo que ocurriría a la $E_{máx}$ de un receptor saturado con un agonista en presencia de concentraciones

crecientes de un agonista parcial (fig. 2.11). A medida que aumenta el número de receptores ocupados por el agonista parcial, la $E_{máx}$ disminuiría hasta igualar la $E_{máx}$ del agonista parcial. Este potencial de agonistas parciales para actuar como agonista y como antagonista puede aprovecharse con fines terapéuticos. Por ejemplo, el *aripiprazol*, un agente neuroléptico atípico, es un agonista parcial de receptores dopamínicos selectos. Las vías dopaminérgicas que eran hiperactivas tienden a ser inhibidas por el agonista parcial, mientras que las vías que eran hipoactivas pueden ser estimuladas. Esto podría explicar la capacidad del *aripiprazol* de mejorar muchos de los síntomas de la esquizofrenia, con un pequeño riesgo de causar efectos adversos extrapiramidales (v. págs. 152 a 157).

C. Agonistas inversos

Los receptores no unidos suelen ser inactivos y requieren de interacción con un agonista para asumir una conformación activa. Sin embargo, algunos receptores muestran conversión espontánea de R a R* en ausencia de agonista (es decir, pueden ser activos sin necesidad de que esté presente un agonista. Por tanto, estos receptores poseen actividad constitutiva que es parte de la respuesta basal medida en ausencia de fármaco. Los agonistas inversos, a diferencia de los agonistas completos, estabilizan la forma R inactiva. Todos los receptores constitutivamente activos son forzados al estado inactivo por el agonista inverso. Esto reduce el número de receptores activados por debajo del que se observa en ausencia de fármaco (v. fig. 2.10). Por tanto, los agonistas inversos revierten la actividad constitutiva de los receptores y tienen el efecto farmacológico opuesto al de los agonistas receptores.

V. ANTAGONISTAS

Los antagonistas son fármacos que disminuyen las acciones de otro fármaco o de un ligando endógeno. El antagonismo puede ocurrir de diversos modos. Muchos antagonistas actúan sobre la misma macromolécula del receptor donde actúa también el agonista. Sin embargo, los antagonistas carecen de actividad intrínseca y, por lo tanto, no producen efectos por sí mismos. A pesar de ello, son capaces de unirse ávidamente a los receptores blanco como consecuencia de una fuerte afinidad.

A. Antagonistas competitivos

Si el antagonista y el agonista se unen en el mismo lugar del receptor se dice que son «competitivos». El antagonista competitivo impedirá que un agonista se una a su receptor, y mantendrá al receptor en su estado conformacional inactivo. Por ejemplo, un antihipertensivo, la *prazosina*, compite con el ligando endógeno noradrenalina en los adrenorreceptores α_1, con reducción del tono del músculo liso vascular y disminución de la presión arterial. De manera característica, graficar el efecto del antagonista competitivo causa un desplazamiento de la curva dosis-respuesta del agonista a la derecha (fig. 2.12).

B. Antagonistas irreversibles

Un antagonista irreversible causa un desplazamiento a la baja respecto al máximo, sin desplazamiento de la curva en el eje de la dosis a menos que estén presentes receptores de repuesto. Los efectos de los antagonistas competitivos pueden superarse agregando más agonistas, lo cual no se observa con los antagonistas irreversibles. Los antagonistas competitivos aumentarán la DE_{50}, mientras que los antagonistas irreversibles no lo hacen (a menos que haya receptores de repuesto). Existen dos mecanismos por los cuales un agente puede actuar como antagonista no competitivo. El antagonista puede unirse de modo covalente o con muy alta afinidad al sitio activo del receptor

(antagonista irreversible). Esta irreversibilidad de la unión al sitio activo reduce la cantidad de receptores disponibles para el agonista. Éste no puede «sacar de la competencia» al antagonista aunque la dosis aumente. El segundo tipo de antagonista se une a un sitio («sitio alostérico») distinto del sitio de unión al agonista. Este antagonista alostérico impide que el receptor sea activado aunque el agonista se una al sitio activo. Si el antagonista se une a un sitio distinto de aquel al que se une el agonista, la interacción es «alostérica». Existe una diferencia en la curva de dosis-respuesta de un agonista en presencia de un antagonista competitivo o no competitivo. En el primer caso, la respuesta máxima del agonista puede obtenerse incrementando la cantidad de agonista que se administra. Esto da por resultado un aumento en el valor de DE_{50} pero manteniendo de la eficacia del agonista (v. fig. 2.12). En presencia del antagonista no competitivo, no se observa una respuesta máxima aunque se aumente la dosis del agonista. Así, una diferencia fundamental entre un antagonista competitivo y uno no competitivo es que los primeros reducen la potencia del agonista, mientras que los antagonistas no competitivos reducen la eficacia del agonista.

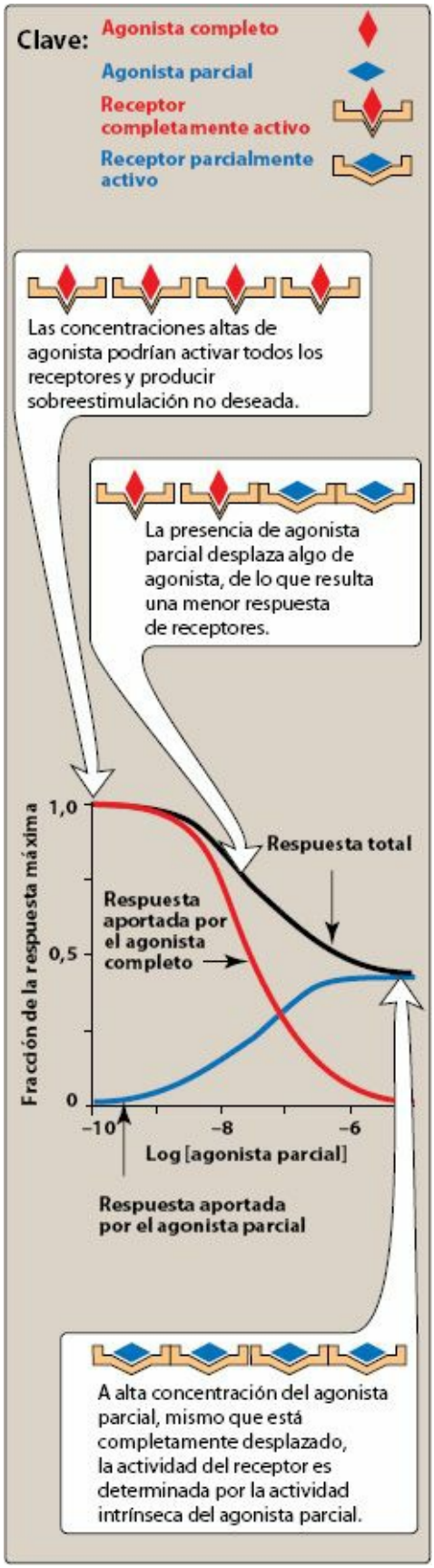


Figura 2.11
Efectos de los agonistas parciales.

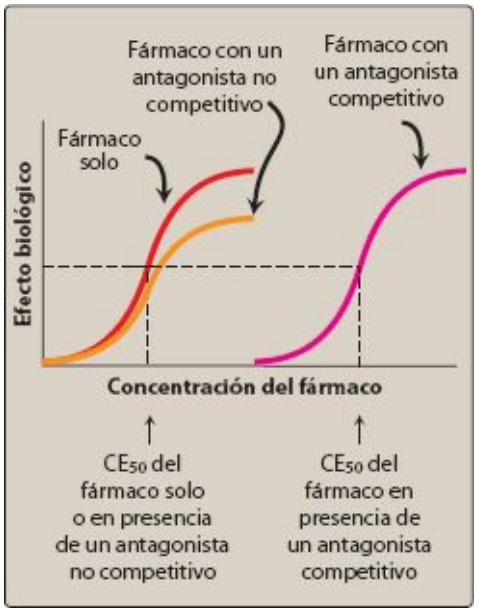


Figura 2.12
Efectos de los fármacos antagonistas. CE_{50}, dosis del fármaco que consigue el 50% de la respuesta máxima.

C. Antagonismo funcional y químico

Un antagonista puede actuar sobre un receptor completamente diferente al del agonista e iniciar unos efectos que son funcionalmente opuestos a los de éste. Un ejemplo clásico es el antagonismo de la epinefrina frente a la broncoconstricción inducida por la histamina. La histamina se une a los receptores histamínicos H_1 situados sobre el músculo liso bronquial, con contracción y estrechamiento del árbol bronquial. La epinefrinaes un agonista en los adrenorreceptores β_2 sobre el músculo liso bronquial, con relajación muscular activa. Este antagonismo funcional se conoce también como «antagonismo fisiológico». Un antagonista químico impide las acciones de un agonista modificándolo o secuestrándolo, de modo que sea incapaz de unirse a su receptor y activarlo. Por ejemplo, el sulfato de protamina es un antagonista químico de la *heparina* (v. pág. 251). Es una proteína básica (con carga positiva) que se une a la *heparina* (básica, con carga negativa), de modo que impide con rapidez tanto los efectos terapéuticos como los tóxicos. [Nota: el antagonismo farmacocinético describe una situación en la cual el antagonismo reduce de manera eficaz la concentración de fármaco activo. Esto no puede ocurrir cuando la absorción del fármaco está disminuida o si el metabolismo y la excreción renal del fármaco están aumentadas.]

VI. RELACIONES DOSIS-RESPUESTA CUANTALES

Otra importante relación dosis-respuesta es la influencia de la magnitud de la dosis sobre la proporción de la población que responde. Estas respuestas se califican de cuantales porque, para cada individuo determinado, el efecto aparece o no. Incluso las respuestas graduales pueden considerarse cuan-tales si un nivel predeterminado de la respuesta gradual se designa como el punto en el que la respuesta ocurre o no. Por ejemplo, se puede determinar una relación cuantal dosis-respuesta para el fármaco antihipertensivo *atenolol* en una población determinada. Una respuesta positiva se define por la disminución como mínimo de 5 mmHg en la presión arterial diastólica. Las curvas cuantales de dosis-respuesta son útiles para determinar las dosis a las que responde la mayoría de la población.

A. Índice terapéutico

El índice terapéutico de un fármaco es el cociente entre la dosis que causa toxicidad y la dosis que produce un efecto clínicamente deseado o una respuesta efectiva en una población de individuos:

$$\text{Índice terapéutico} = DT_{50}/DE_{50}$$

donde DT_{50} = dosis del fármaco que causa un efecto tóxico en la mitad de la población, y DE_{50} = dosis del fármaco que produce una respuesta terapéutica o deseada en la mitad de la población. El índice terapéutico es una medida de la seguridad del fármaco. Un valor elevado indica que existe un amplio margen entre las dosis efectivas y las tóxicas.

B. Determinación del índice terapéutico

Para determinar el índice terapéutico, se mide la frecuencia de la respuesta deseada y de la respuesta tóxica con diferentes dosis del fármaco. Por convenio, se emplean las dosis que producen el efecto terapéutico y el efecto tóxico en el 50% de la población, que se conocen como DE_{50} y DT_{50}, respectivamente. En el ser humano, el índice terapéutico de un fármaco se determina mediante ensayos con el mismo y con la experiencia clínica acumulada. Habitualmente se observa un intervalo de dosis efectivas y un intervalo diferente (aunque a veces se superponen) de dosis tóxicas. Aunque algunos fármacos poseen un estrecho índice terapéutico, se utilizan sistemáticamente para tratar ciertos procesos. Diversas enfermedades letales, como el linfoma de Hodgkin, se tratan con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho; sin embargo, sería inadecuado tratar una simple cefalea con un fármaco de este tipo. En la figura 2.13 se muestran las respuestas a la *warfarina*, un anticoagulante oral con un índice terapéutico estrecho, y a la *penicilina*, un fármaco antimicrobiano cuyo índice terapéutico es amplio.

1. ***Warfarina* (ejemplo de un fármaco con un índice terapéutico estrecho):** Al aumentar las dosis de *warfarina* responde una mayor fracción de pacientes (para este fármaco, la respuesta deseada es un aumento del doble o el triple en la relación normalizada internacional [INR, su siglas en inglés]) hasta que, al final, todos los pacientes reaccionan (v. fig. 2.13 A). Sin embargo, a las dosis más elevadas de *warfarina* se produce una respuesta tóxica, es decir, un mayor grado de anticoagulación que da lugar a hemorragias. [Nota: cuando el índice terapéutico es bajo, es posible obtener un intervalo de concentraciones en las que se sobrepongan las respuestas efectiva y tóxica. Es decir, algunos pacientes presentan hemorragias, mientras que otros alcanzan la prolongación deseada del tiempo de INR]. Por lo tanto, es más fácil que la variación en la respuesta del paciente ocurra con un fármaco cuyo índice terapéutico es estrecho, debido a que las concentraciones efectiva y tóxica son similares. Los fármacos con un bajo índice terapéutico, es decir, aquellos en los que la dosis tiene una importancia crítica, son aquellos cuya biodisponibilidad modifica de un modo importante los efectos terapéuticos (v. pág. 8).

2. ***Penicilina* (ejemplo de un fármaco con un amplio índice terapéutico):** Para fármacos como la *penicilina* (v. fig. 2.13B), es seguro y habitual administrar dosis superiores (a menudo en cerca de 10 veces) a las mínimas necesarias para obtener una respuesta deseada. En este caso, la biodisponibilidad no modifica de forma crítica los efectos terapéuticos.

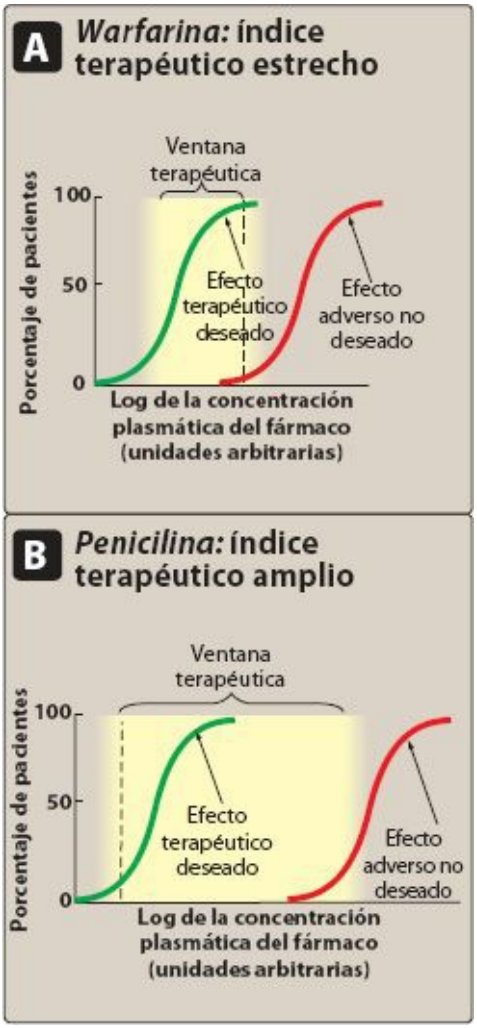


Figura 2.13
Porcentaje acumulado de pacientes que responden a los niveles plasmáticos de *warfarina* y *penilicina*.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta:

2.1 El fármaco X suele producir la contracción máxima del músculo cardiaco de un modo similar a como lo hace la adrenalina. Se considera que se trata de un

A. agonista.
B. agonista parcial.
C. antagonista competitivo.
D. antagonista irreversible.
E. agonista inverso.

Respuesta correcta = A. Un agonista imita las acciones de un ligando endógeno. Un agonista parcial sólo produciría un efecto parcial. Un antagonista bloquearía o reduciría los efectos de un agonista endógeno, causando un efecto opuesto al del ligando endógeno. Un agonista inverso revertiría la actividad constitutiva de los receptores y ejercería el efecto farmacológico opuesto al de los agonistas receptores.

2.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

A. Si 10 mg del fármaco A producen la misma respuesta que 100 mg del fármaco B, el fármaco A es más eficaz que el fármaco B.

B. Cuanto mayor es la eficacia, tanto mayor es la potencia de un fármaco.

C. Al elegir un fármaco, la potencia suele ser más importante que la eficacia.

D. Un antagonista competitivo aumenta el valor de DE_{50}.

E. La variación en la respuesta a un fármaco entre diferentes individuos es más probable que ocurra con un fármaco cuyo índice terapéutico sea amplio.

Respuesta correcta = D. En presencia de un antagonista competitivo, se requiere una concentración más elevada del fármaco para provocar una determinada respuesta. La eficacia y la potencia pueden variar independientemente, y la respuesta máxima obtenida es a menudo más importante que la cantidad de fármaco necesaria para alcanzarla. Por ejemplo, en la afirmación A no se ofrece información sobre la eficacia del fármaco A, de modo que todo lo que puede decirse es que el fármaco A es más potente que el fármaco B. La variabilidad en la farmacocinética de un fármaco entre los pacientes es más importante clínicamente cuando las dosis efectiva y tóxica no son muy diferentes, como es el caso con un fármaco que posee un índice terapéutico estrecho. Las otras opciones son enunciados incorrectos.

2.3 ¿Cuál es el parámetro más adecuado para determinar la variación en la sensibilidad de una población de individuos frente a las dosis crecientes de un fármaco?

A. Eficacia.

B. Potencia.

C. Índice terapéutico.

D. Curva gradual de dosis-respuesta.

E. Curva cuantal de dosis-respuesta.

Respuesta correcta = E. Sólo una curva cuantal de dosis-respuesta ofrece información sobre las diferencias en la sensibilidad de los individuos frente a las dosis crecientes de un fármaco. Las otras opciones no proporcionan esta información.

2.4 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe con mayor precisión un sistema con receptores ahorradores?

A. El número de receptores ahorradores determina el efecto máximo.

B. Los receptores ahorradores están secuestrados en el citosol.

C. Una única interacción fármaco-receptor da lugar a la activación de múltiples elementos de respuesta celular.

D. Los receptores ahorradores son activos incluso en ausencia del agonista.

E. La afinidad del agonista por los receptores ahorradores es menor que su afinidad por los receptores que no son ahorradores.

Respuesta correcta = C. Una explicación para la existencia de receptores ahorradores es que cualquier fenómeno de unión agonista-receptor puede conducir a la activación de muchos más elementos de respuesta celular. Sólo es necesario que esté unida una pequeña fracción del total de receptores para provocar una respuesta celular máxima. Las otras opciones no describen de manera precisa los sistemas de receptores de repuesto.

SECCIÓN II

Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo 3

I. ANTECEDENTES

El sistema nervioso autónomo, junto con el sistema endocrino, coordina la regulación e integración de las funciones corporales. El sistema endocrino envía señales a los tejidos blanco variando los niveles de las hormonas transportadas por vía sanguínea. En cambio, el sistema nervioso autónomo ejerce su influencia mediante la rápida transmisión de impulsos eléctricos a las fibras nerviosas que finalizan a nivel de las células efectoras, las cuales responden específicamente a la liberación de sustancias neuromediadoras. Los fármacos que ejercen su efecto terapéutico primario por imitación o modificación funcional del sistema nervioso autónomo se denominan fármacos vegetativos y se describen en los cuatro capítulos siguientes. Estos fármacos vegetativos actúan por estimulación de partes del sistema nervioso autónomo o por bloqueo de la acción de los nervios vegetativos. En el presente capítulo se describe la fisiología fundamental del sistema nervioso autónomo y el papel de los neurotransmisores en la comunicación entre los fenómenos extracelulares y los cambios bioquímicos que se producen en el interior de las células.

II. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso se compone de dos divisiones anatómicas: el sistema nervioso central (SNC), compuesto por el cerebro y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP), que incluye las neuronas situadas fuera del cerebro y de la médula, es decir, los nervios que entran en el SNC o salen del mismo (fig. 3.1). El SNP se subdivide en la división eferente, compuesta por las neuronas portadoras de señales procedentes del cerebro y de la médula hacia los tejidos periféricos, y la división aferente, cuyas neuronas aportan información desde la periferia al SNC. Las neuronas aferentes proporcionan impulsos sensitivos que modulan la función de la división eferente a través de arcos reflejos, es decir, vías neurales que median una acción refleja.

A. Divisiones funcionales dentro del sistema nervioso

La porción eferente del SNP se divide a su vez en dos principales subdivisiones funcionales: el sistema somático y el sistema autónomo o vegetativo (v. fig. 3.1). Las neuronas eferentes somáticas intervienen en el control voluntario de funciones como la contracción de los músculos esqueléticos, esencial para la locomoción. Por otra parte, el sistema autónomo regula los requerimientos diarios de las funciones corporales vitales, sin participación consciente de la mente. Debido a la naturaleza involuntaria del sistema nervioso autónomo y sus funciones, también recibe los nombres de sistema nervioso visceral, vegetativo o involuntario. Está compuesto por neuronas eferentes que inervan la musculatura lisa de las vísceras, el músculo cardíaco, los vasos y las glándulas exocrinas; es decir,

controlan la digestión, el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo y las secreciones glandulares.



Figura 3.1
Organización del sistema nervioso.

B. Anatomía del sistema nervioso autónomo

1. **Neuronas eferentes:** El sistema nervioso autónomo lleva los impulsos nerviosos desde el SNC hasta los órganos efectores mediante dos tipos de neuronas eferentes (fig. 3.2). La primera célula nerviosa se denomina neurona preganglionar y su cuerpo celular está localizado en el SNC. Las neuronas preganglionares emergen del tronco encefálico o de la médula espinal y establecen una conexión sináptica en los ganglios (acúmulos de cuerpos celulares localizados en el sistema nervioso periférico). Estos ganglios funcionan a modo de estaciones de conexión entre una neurona preganglionar y una segunda célula nerviosa, la neurona posganglionar. Esta última posee un cuerpo celular que se origina en el ganglio. Generalmente es amielínica y finaliza en los órganos efectores, como los músculos lisos viscerales, el músculo cardíaco y las glándulas exocrinas.

2. **Neuronas aferentes:** Las neuronas (fibras) aferentes del sistema nervioso autónomo son importantes para la regulación refleja de este sistema (p. ej., al detectar la presión en el seno carotídeo y en el arco aórtico), y envían señales al SNC para influir e inducir la respuesta de la rama eferente del sistema.

3. **Neuronas simpáticas:** El sistema nervioso autónomo eferente se divide en los sistemas simpático y parasimpático, además del sistema nervioso entérico (v. fig. 3.1). Ambos se originan anatómicamente en el SNC y emergen de dos regiones medulares diferentes. Las neuronas preganglionares del sistema simpático proceden de las regiones dorsal y lumbar de la médula espinal y hacen sinapsis en dos cadenas ganglionares, semejantes a cordones, que discurren paralelamente a cada lado de la médula. Las neuronas preganglionares son cortas, en comparación con las posganglionares. Los axones de las neuronas posganglionares se extienden desde dichos ganglios hasta los tejidos que inervan y regulan (v. cap. 6). El sistema nervioso simpático también se conoce como la división toracolumbar debido a sus orígenes. En la mayoría de los casos, las

terminaciones nerviosas preganglionares del sistema nervioso simpático están muy ramificadas, lo que permite la interacción de una neurona preganglionar con varias neuronas posganglionares. Esta disposición permite que esta división active numerosos órganos efectores al mismo tiempo. [Nota: la médula suprarrenal, de igual manera que los ganglios simpáticos, recibe fibras preganglionares del sistema simpático. Al carecer de axones, la médula suprarrenal, en respuesta a la estimulación que procede del neurotransmisor ganglionar acetilcolina, influye sobre otros órganos mediante la secreción a la sangre de la hormona adrenalina y de cantidades menores de noradrenalina.]

4. **Neuronas parasimpáticas:** Las fibras parasimpáticas preganglionares surgen del cráneo (a través de los pares craneales III, VII, IX y X) y de la región sacra de la médula espinal y hacen sinepsis en ganglios cercanos a los órganos efectores o propiamente en ellos. [El par craneal neumogástrico (o «vago») representa 90% de las fibras parasimpáticas preganglionares del organismo. Neuronas posganglionares de este nervio inervan la mayoría de los órganos de las cavidades torácica y abdominal.] Debido al origen del sistema nervioso parasimpático, también se le llama división craneosacra. A diferencia del sistema simpático, las fibras preganglionares son largas, y las posganglionares, cortas, con los ganglios situados en las cercanías del órgano inervado o en su interior. En la mayoría de los casos existe una conexión individual entre las neuronas preganglionar y posganglionar, lo que permite una respuesta circunscrita de esta división.

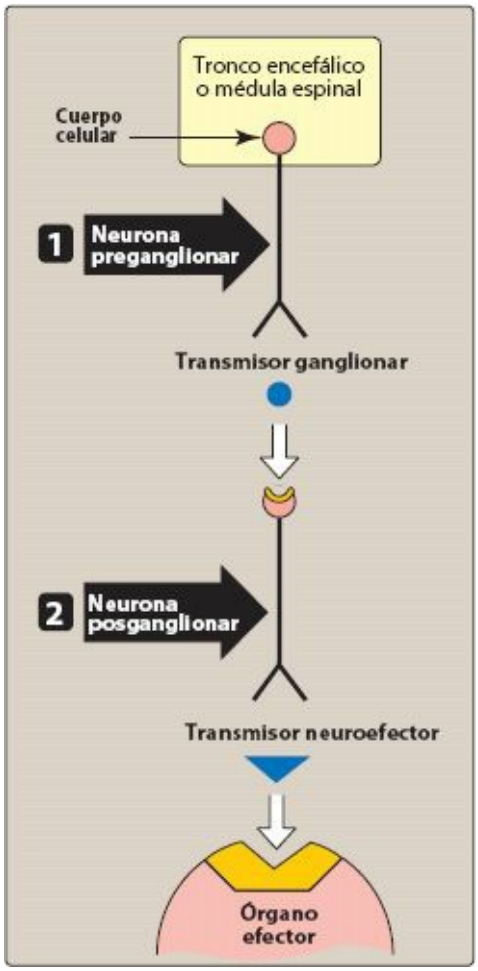


Figura 3.2
Neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo.

5. **Neuronas entéricas:** El sistema nervioso entérico es la tercera división del sistema nervioso autónomo. Está compuesto por una serie de fibras nerviosas que inervan el tracto gastrointestinal, el páncreas y la vesícula biliar, y constituye el «cerebro del intestino». Este sistema funciona

independientemente del SNC y controla la motilidad, las secreciones exocrina y endocrina y la microcirculación del tracto gastrointestinal. Está modulado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

C. Funciones del sistema nervioso simpático

Aunque ejerce continuamente un cierto grado de actividad (p. ej., para mantener el tono de los lechos vasculares), la división simpática posee la propiedad de ajustar la respuesta a las situaciones de estrés, como los traumatismos, el miedo, la hipoglucemia, el frío o el ejercicio (v. fig. 3.3).

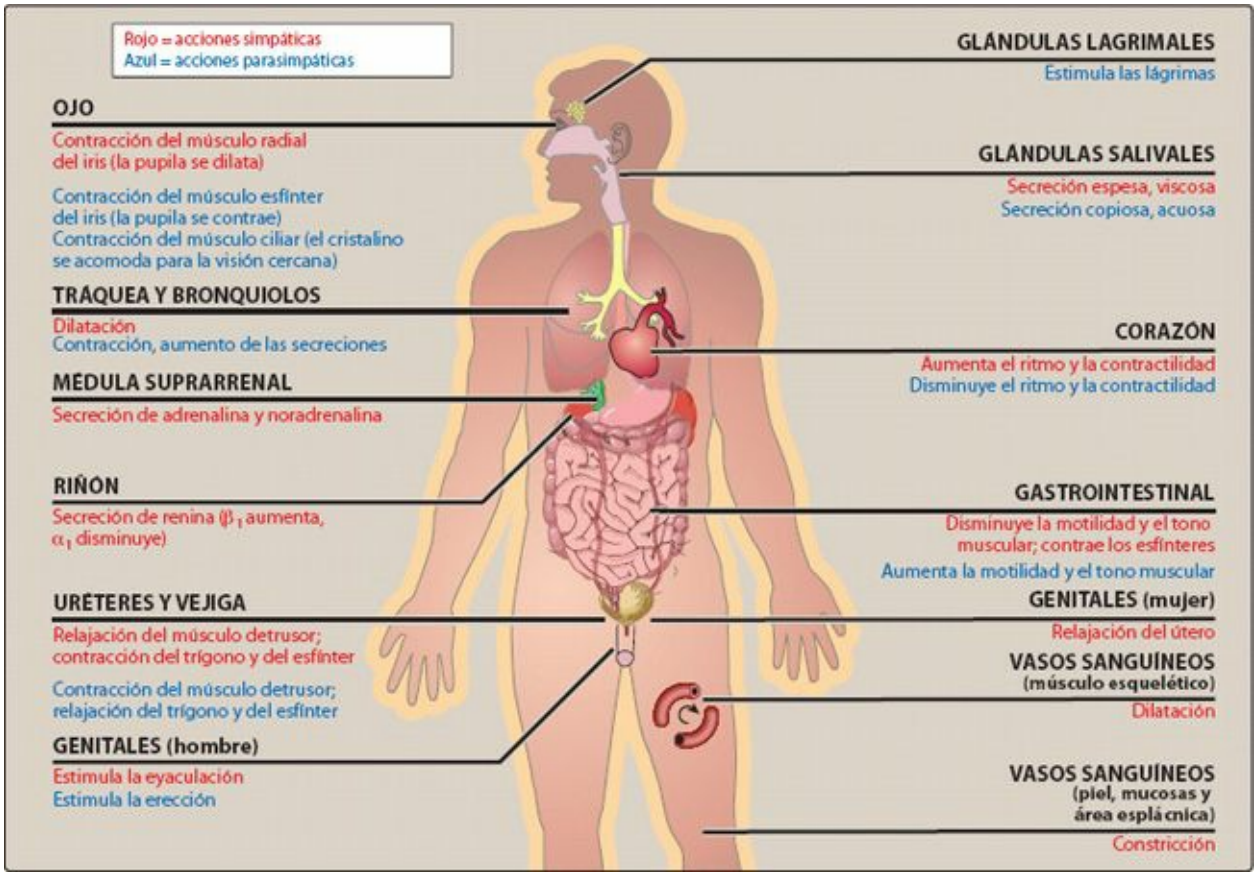


Figura 3.3
Acción de los sistemas simpático y parasimpático sobre los órganos efectores.

1. **Efectos de la estimulación de la división simpática:** Los efectos de los impulsos eferentes simpáticos consisten en aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial, movilizar las reservas energéticas del organismo y aumentar el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos y al corazón, al mismo tiempo que apartan dicho flujo de la piel y los órganos internos. La estimulación simpática provoca una dilatación de las pupilas y los bronquiolos (fig. 3.3). También influye en la motilidad gastrointestinal y en la función vesical y de los órganos sexuales.

2. **Respuesta de lucha o huida:** Los cambios que experimenta el organismo durante las situaciones de emergencia se han denominado reacciones de «lucha o huida» (fig. 3.4). Estas reacciones se desencadenan por activación simpática directa de los órganos efectores y por estimulación de la médula suprarrenal, para que libere adrenalina y cantidades menores de noradrenalina. Estas hormonas penetran en la corriente sanguínea y provocan respuestas en los órganos efectores que contienen receptores adrenérgicos (v. fig. 6.6). El sistema nervioso simpático tiende a funcionar de un modo unitario y a menudo se descarga como un sistema completo, por ejemplo, durante el ejercicio intenso o en las reacciones de pánico (v. fig. 3.4). Este sistema, con su distribución difusa

de fibras posganglionares, interviene en una amplia variedad de actividades fisiológicas, pero no es esencial para la vida.

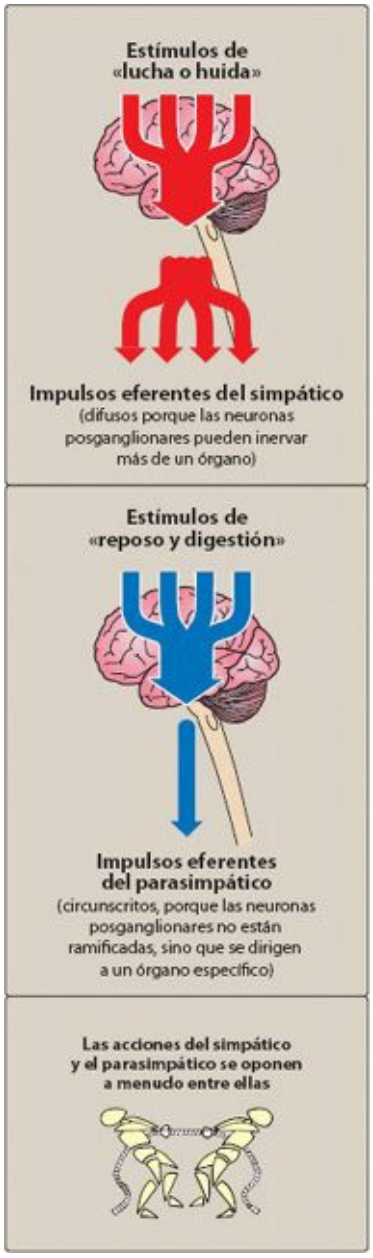


Figura 3.4
Las acciones del simpático y el parasimpático son provocadas por diferentes estímulos.

D. Funciones del sistema nervioso parasimpático

La división parasimpática mantiene funciones corporales esenciales, como los procesos digestivos y la eliminación de los residuos, y es necesaria para la vida. Normalmente actúa para oponerse a las acciones de la división simpática o equilibrarlas y suele predominar sobre el sistema simpático en las situaciones de «reposo y digestión». El sistema parasimpático no constituye una entidad funcional propiamente dicha y nunca se descarga o actúa como un sistema completo. Si así lo hiciera, provocaría una serie masiva de síntomas indeseables y desagradables. En cambio, las distintas fibras parasimpáticas se activan por separado y el sistema funciona influyendo en órganos específicos, como el estómago o el ojo.

E. Papel del SNC en las funciones vegetativas de control

Aunque el sistema nervioso autónomo es un sistema motor, requiere impulsos sensitivos aferentes procedentes de estructuras periféricas para obtener información sobre las diversas situaciones por las que pasa el organismo. Esta retroestimulación procede de corrientes de estímulos aferentes que se originan en las vísceras y en otras estructuras con inervación autónoma que viajan a los centros integradores del SNC: el hipotálamo, el bulbo raquídeo y la médula espinal. Estos centros responden a los estímulos mediante la emisión de impulsos reflejos eferentes a través del sistema nervioso autónomo (fig. 3.5).

1. **Arcos reflejos:** La mayoría de los impulsos aferentes se traducen en respuestas reflejas, sin intervención de la conciencia. Por ejemplo, una disminución brusca en la presión arterial da lugar a que las neuronas sensibles a la presión (barorreceptores del corazón, la vena cava, el arco aórtico y los senos carotídeos) envíen menos impulsos a los centros cardiovasculares cerebrales. Este hecho origina una respuesta refleja de aumento de los impulsos simpáticos eferentes al corazón y a los vasos, y de disminución de los impulsos parasimpáticos eferentes al corazón, lo que provoca un aumento compensador de la presión arterial y taquicardia (v. fig. 3.5). [Nota: en cada caso, los arcos reflejos del sistema nervioso autónomo comprenden una rama sensitiva (aferente) y una rama motora (eferente o efectora).]

2. **Emociones y sistema nervioso autónomo:** Los estímulos que provocan emociones fuertes, como la ira, el temor o el placer, pueden modificar la actividad del sistema nervioso autónomo.

F. Inervación por el sistema nervioso autónomo

1. **Doble inervación:** La mayoría de los órganos están inervados por ambas divisiones del sistema nervioso autónomo. Así, la inervación parasimpática vagal hace más lenta la frecuencia cardíaca, y la inervación simpática, la acelera. A pesar de esta doble inervación, suele predominar uno de los dos sistemas para controlar la actividad de un determinado órgano. Por ejemplo, en el corazón, el nervio vago es el factor predominante para controlar la frecuencia cardíaca. Este tipo de antagonismo se considera dinámico y está sometido a una regulación fina en cada momento para controlar las funciones orgánicas homeostáticas.

2. **Órganos que reciben sólo inervación simpática:** Aunque la mayoría de los tejidos reciben una inervación doble, algunos órganos efectores, como la médula suprarrenal, el riñón, los músculos pilomotores y las glándulas sudoríparas, están inervados exclusivamente por el sistema simpático. El control de la presión arterial se debe también principalmente a la actividad simpática, sin participación esencial del sistema parasimpático.

G. Sistema nervioso somático

El sistema nervioso somático eferente difiere del sistema autónomo en que una sola neurona motora mielinizada, que se origina en el SNC, viaja directamente al músculo esquelético, sin mediación de los ganglios. Como se ha señalado anteriormente, el sistema nervioso somático se halla bajo el control voluntario, mientras que el sistema autónomo funciona involuntariamente. Las respuestas en la división somática, generalmente, son más rápidas que las del sistema autónomo.

H. Resumen de las diferencias entre nervios simpáticos, parasimpáticos y motores

Las principales diferencias en la disposición anatómica de las neuronas ocasiona variaciones de las funciones en cada división (fig. 3.6). El sistema nervioso simpático está ampliamente distribuido, e inerva prácticamente todos los sistemas efectores del organismo. En contraste, la distribución de la división parasimpática es más limitada. Las fibras preganglionares simpáticas tienen una influencia

mucho más amplia que las fibras parasimpáticas y hacen sinapsis con una mayor cantidad de fibras posganglionares. Este tipo de organización permite una descarga difusadel sistema nervioso simpático. La división parasimpática está más circunscrita, donde la mayoría de las interacciones son uno a uno, y los ganglios también están cerca de los órganos que inervan o dentro de ellos. Esto limita la cantidad de ramificación que es posible en esta división. [Una excepción notable a este arreglo se observa en el plexo mientérico, donde se ha demostrado que una neurona preganglionar interactúa con 8 000 o más fibras posganglionares.] La disposición anatómica del sistema parasimpático da por resultado las funciones bien delimitadas de esta división. En sistema nervioso somático inerva músculos esqueléticos. El axón de una neurona motora somática está muy ramificado, y cada rama inerva una sola fibra muscular. Por tanto, una neurona motora somática puede inervar 100 fibras musculares. Esta configuración lleva a la formación de una unidad motora. La falta de ganglios y la mielinización de los nervios motores hacen posible una respuesta rápida de este sistema (nervioso somático).

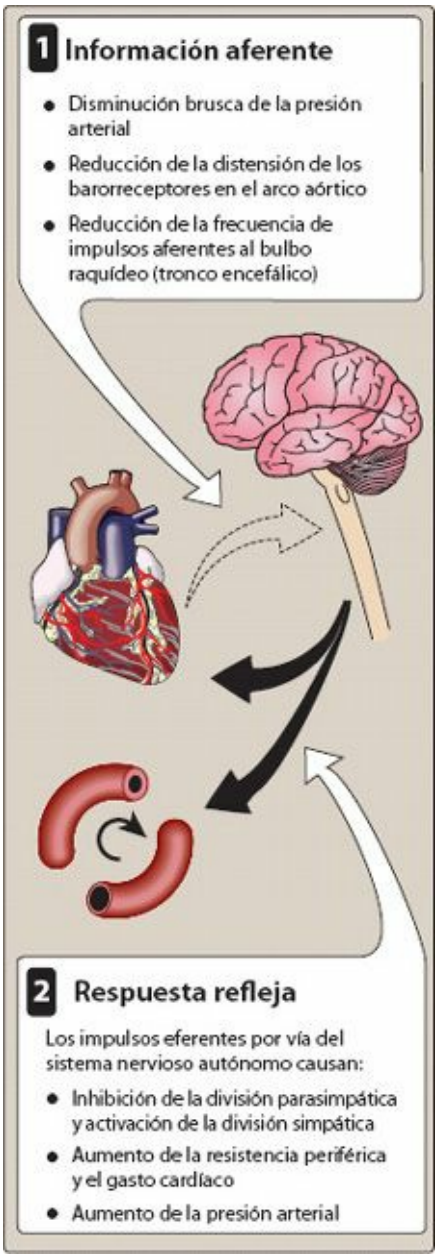


Figura 3.5
El arco reflejo barorreceptor responde a un descenso de la presión arterial.

	SIMPÁTICO	PARASIMPÁTICAS
Sitios de origen	Región torácica y lumbar de la médula espinal (toracolumbar)	Encéfalo y región sacra de la médula espinal (craneosacra)
Longitud de fibras	Preganglionares cortas Preganglionares largas	Preganglionares largas Posganglionares cortas
Localización de los ganglios	Cerca de la médula espinal	Dentro de los órganos efectores o cerca de ellos
Ramificación de fibras preganglionares	Extensa	Mínima
Distribución	Amplia	Limitada
Tipo de respuesta	Difusa	Discreta

Figura 3.6
Características de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

III. SEÑALIZACIÓN QUÍMICA ENTRE LAS CÉLULAS

La neurotransmisión en el sistema nervioso autónomo es un ejemplo de un proceso más general, el de señalización química entre las células. Además de la neurotransmisión, otros tipos de señalización química son la liberación de mediadores locales y la secreción de hormonas (v. fig. 3.7).

A. Hormonas

Células endocrinas especializadas que secretan hormonas a la corriente sanguínea donde viajan para ejercer sus efectos sobre células blanco ampliamente distribuidas por el organismo. (Las hormonas se describen en los capítulos 23 a 26.)

B. Mediadores locales

La mayoría de las células del organismo secretan sustancias químicas que actúan localmente, es decir, sobre las células de su entorno inmediato. Estas señales químicas son rápidamente destruidas o retiradas y, por lo tanto, no penetran en la sangre y no se distribuyen por el organismo. La histamina (v. pág. 550) y las prostaglandinas (v. pág. 549) son ejemplos de mediadores locales.

C. Neurotransmisores

Todas las neuronas son unidades anatómicas individualizadas y no existe continuidad estructural entre la mayoría de ellas. La comunicación entre las células nerviosas y entre ellas y los órganos efectores ocurre a través de la liberación de señales químicas específicas, denominadas neurotransmisores, desde las terminaciones nerviosas. Esta liberación la desencadena la llegada del potencial de acción a la terminación nerviosa, suceso que causa su despolarización. La captación de Ca^{2+} inicia la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica y la liberación de su contenido. Los neurotransmisores difunden rápidamente a través de la hendidura sináptica o espacio sináptico (sinapsis) interneuronal, y se combinan con receptores específicos en la célula postsináptica (blanco) (fig. 3.8 y v. cap. 2).

1. **Receptores de membrana:** Todos los neurotransmisores y la mayoría de las hormonas y mediadores locales son demasiado hidrófilos para atravesar la bicapa lipídica de las membranas de las células blanco. En cambio, la señal es mediada a través de la unión a receptores específicos sobre la superficie celular de los órganos blanco. [Nota: un receptorse define como ellugar de reconocimiento de una sustancia. Posee una capacidad de unión específica y está acoplado a procesos que provocan posteriormente una respuesta. La mayoría de los receptores son proteínas.

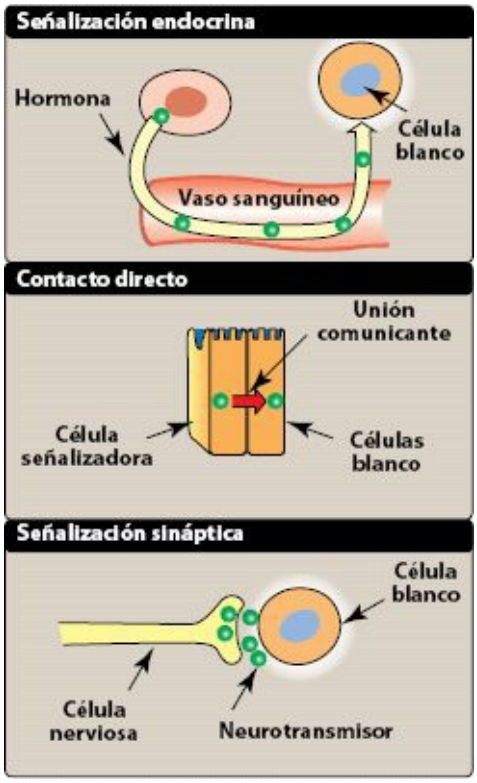


Figura 3.7 Algunos mecanismos comunes de transmisión de señales regulatorias entre células.

2. **Tipos de neurotransmisores:** Aunque se han identificado provisionalmente más de 50 moléculas de señalización en el sistema nervioso, son seis los compuestos de señalización que intervienen con mayor frecuencia en las acciones de los fármacos terapéuticamente útiles: noradrenalina (y adrenalina, estrechamente emparentada con ella), acetilcolina, dopamina, serotonina, histamina y ácido γ-aminobutírico. Cada una de estas señales químicas se une a determinadas familias de receptores. En el sistema nervioso autónomo, la acetilcolina y la noradrenalina son las señales químicas primarias, mientras que una amplia variedad de neurotransmisores funcionan en el SNC. En la estimulación nerviosa no sólo se liberan estos neurotransmisores, sino que también existen cotransmisores, como la adenosina, que a menudo acompañan a los anteriores y modulan el proceso de transmisión.

   a. **Acetilcolina:** Las fibras nerviosas vegetativas pueden dividirse en dos grupos, según la naturaleza química del neurotransmisor liberado. Si la transmisión es mediada por la acetilcolina, la neurona se denomina colinérgica (v. fig. 3.9 y caps. 4 y 5). La acetilcolina media la transmisión de los impulsos nerviosos a través de los ganglios vegetativos, tanto en el sistema nervioso simpático como en el parasimpático. Es el neurotransmisor de la médula suprarrenal. En la transmisión desde los nervios vegetativos posganglionares a los órganos efectores del sistema parasimpático, y en algunos órganos del sistema simpático, interviene también la liberación de acetilcolina. En el sistema nervioso somático, la transmisión a nivel de la unión neuromuscular (es decir, entre las fibras nerviosas y los músculos voluntarios) es también colinérgica (v. fig. 3.9).

   b. **Noradrenalina y adrenalina:** Cuando el transmisor es la noradrenalina o la adrenalina, la fibra se denomina adrenérgica. En el sistema simpático, la noradrenalina media la transmisión de los impulsos nerviosos desde los nervios vegetativos posganglionares hasta los órganos efectores. La noradrenalina y los receptores adrenérgicos se tratan en los capítulos 6 y 7. En la figura 3.9 se ilustran los neuromediadores que se liberan y el tipo de receptores del sistema nervioso periférico. [Nota: algunas fibras simpáticas, aunque pocas, son colinérgicas, por ejemplo, las

que intervienen en la sudoración; para simplificar no se muestran en la figura. También el músculo liso posganglionar es inervado por dopamina]

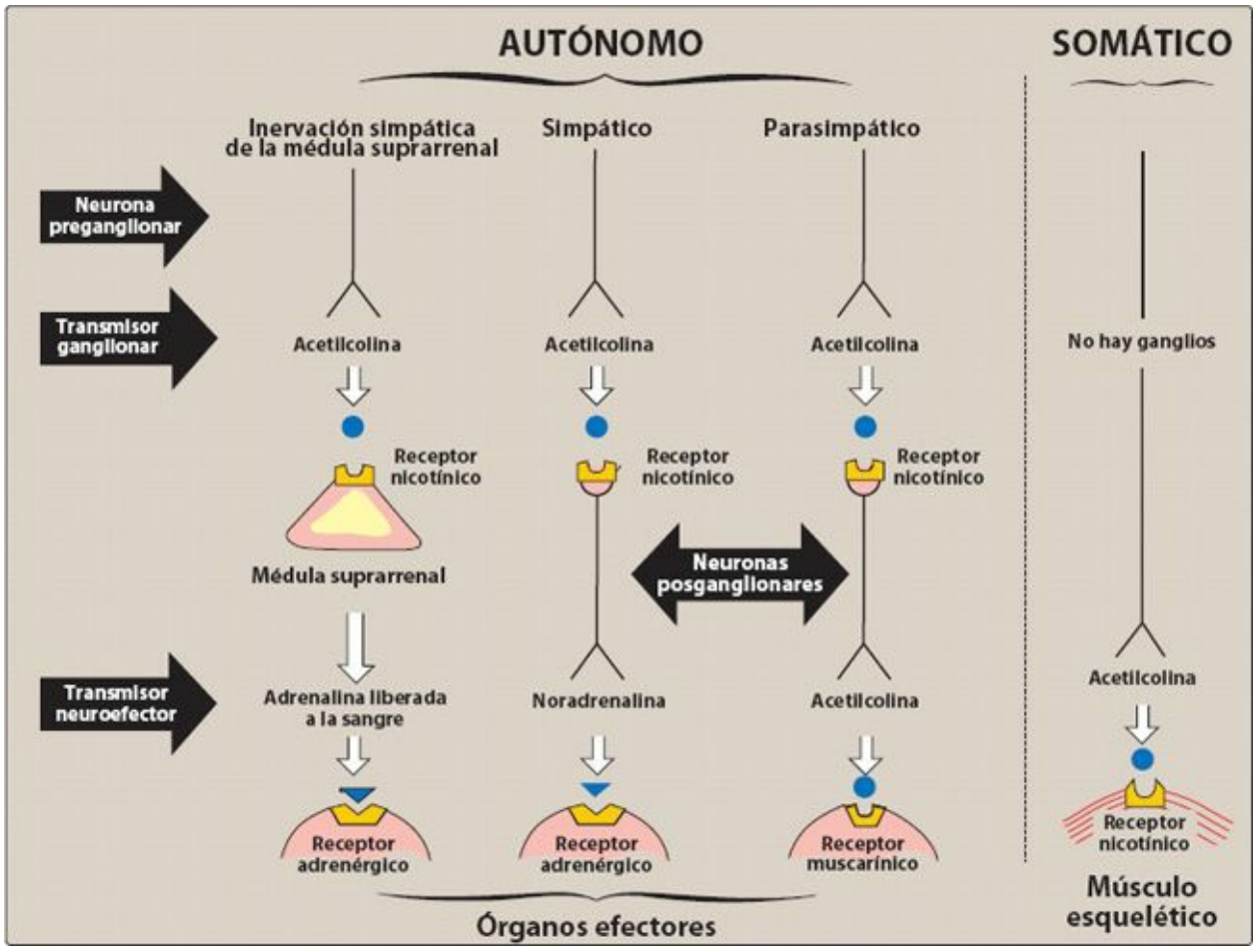


Figura 3.8
Resumen de los neurotransmisores que se liberan y de los tipos de receptores que se hallan en los sistemas nerviosos autónomo y somático. (Nota: este diagrama esquemático no muestra que los ganglios parasimpáticos se hallan próximos a los órganos efectores o en la superficie de éstos, y que las fibras posganglionares suelen ser más cortas que las preganglionares. En cambio, los ganglios del sistema nervioso simpático están próximos a la médula espinal. Las fibras posganglionares son largas, lo cual permite que se ramifiquen ampliamente para inervar más de un sistema orgánico, y que el sistema nervioso simpático se manifieste como una unidad funcional.)

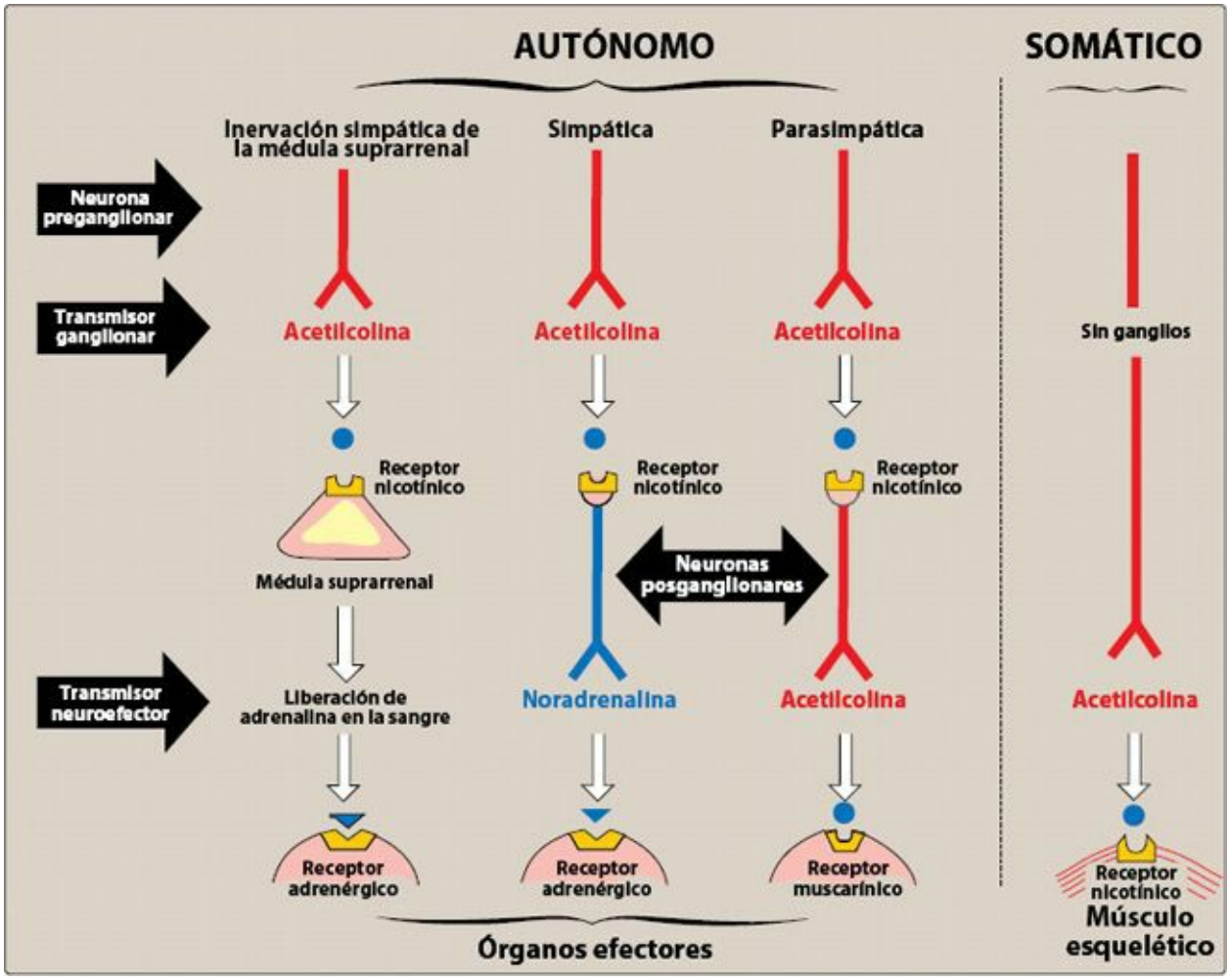


Figura 3.9
Neuronas colinérgicas (rojo) y adrenérgicas (azul) presentes en los sistemas nerviosos autónomo y somático.

IV. SISTEMAS DE SEGUNDO MENSAJERO EN LA RESPUESTA INTRACELULAR

La unión de las señales químicas a los receptores sirve para activar procesos enzimáticos en la membrana celular, procesos que finalmente dan lugar a una respuesta de la célula, como la fosforilación de las proteínas intracelulares o los cambios en la conductividad de los canales iónicos. Un neurotransmisor puede considerarse una señal, y un receptor, un detector y transductor de la señal. Las moléculas de segundos mensajeros, que se producen en respuesta a la unión del neurotransmisor con un receptor, traducen la señal extracelular en una respuesta que puede propagarse o amplificarse posteriormente en el interior de la célula. Cada componente sirve de enlace en la comunicación entre los fenómenos extracelulares y los cambios químicos dentro de la célula (v. cap. 2).

A. Receptores de membrana que afectan a la permeabilidad de los iones

Los receptores de los neurotransmisores son proteínas de la membrana que contienen un sitio de unión, el cual reconoce las moléculas del neurotransmisor y responde a ellas. Algunos receptores, como los postsinápticos de los nervios o los músculos, están unidos directamente a los canales iónicos de la membrana; por lo tanto, la unión del neurotransmisor ocurre rápidamente (en fracciones de milisegundo) e influye de un modo directo en la permeabilidad iónica (fig. 3.10A). [Nota: el efecto de la acetilcolina sobre estos canales iónicos activados por ligandos se describe en la página 27.]

B. Regulación con intervención de moléculas de segundos mensajeros

Muchos receptores no están directamente acoplados a canales iónicos, sino que el receptor señaliza el reconocimiento de un neurotransmisor unido iniciando una serie de reacciones que finalmente dan lugar a una respuesta intracelular específica. Las moléculas de los segundos mensajeros, así denominados porque intervienen entre el mensaje original (el neurotransmisor u hormona) y el efecto final sobre la célula, forman parte de la cascada de fenómenos que traducen la unión del neurotransmisor en una respuesta celular, habitualmente a través de una proteína G. Los dos segundos mensajeros más ampliamente reconocidos son el sistema de la adenilato ciclasa y el sistema del calcio/fosfatidilinositol (fig. 3.10B y C). [Nota: $G_s$es la proteína que interviene en la activación de la adenilato ciclasa y $G_q$es la subunidad que activa la fosfolipasa C para liberar diacilglicerol y trifosfato de inositol (v. pág. 27).]

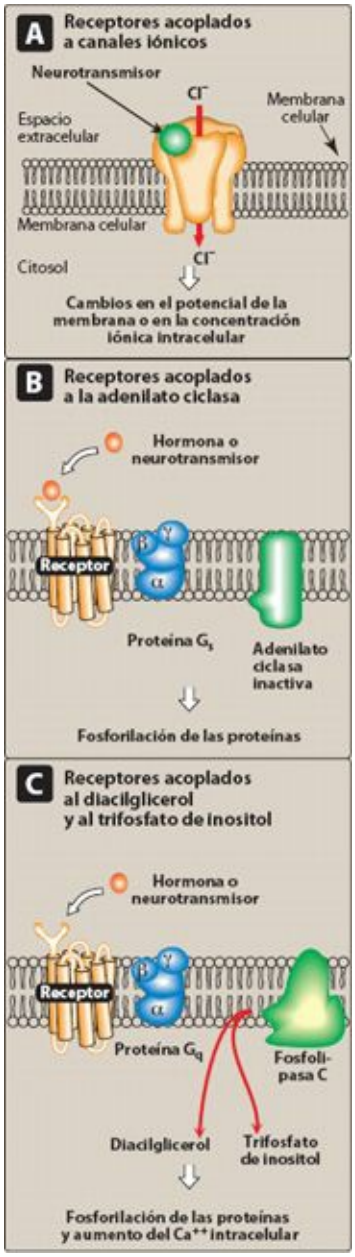


Figura 3.10
Tres mecanismos en virtud de los cuales la unión de un neurotransmisor tiene un efecto celular.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

3.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el sistema nervioso parasimpático es correcta?

A. El sistema parasimpático utiliza la noradrenalina como neurotransmisor.

B. El sistema parasimpático se activa a menudo como un solo sistema funcional.

C. La división parasimpática interviene en la acomodación a la visión cercana, en la motilidad digestiva y en la micción.

D. Las fibras posganglionares de la división parasimpática son largas, en comparación con las del sistema nervioso simpático.

E. El sistema parasimpático controla la secreción de la médula suprarrenal.

Respuesta correcta = C. El sistema parasimpático mantiene funciones esenciales del organismo, como la visión, la motilidad digestiva y la micción. Emplea acetilcolina, no noradrenalina, como neurotransmisor, y se manifiesta a través de fibras individualizadas que se activan por separado. Las fibras posganglionares del sistema parasimpático son cortas, en comparación con las de la división simpática. La médula suprarrenal se halla bajo el control del sistema simpático.

3.2 ¿Cuál de los siguientes fenómenos es característico de la estimulación parasimpática?

A. Disminución de la motilidad intestinal.

B. Inhibición de la secreción bronquial.

C. Contracción del músculo esfínter del iris (miosis).

D. Contracción del esfínter vesical.

E. Aumento de la frecuencia cardíaca.

Respuesta correcta = C. El sistema nervioso parasimpático es esencial para mantener actividades como la digestión y la eliminación de desechos. De este modo, aumenta la motilidad intestinal para facilitar el peristaltismo, relaja los esfínteres vesicales en la micción y aumenta las secreciones bronquiales. La aceleración de la frecuencia cardíaca es una función del sistema nervioso simpático.

3.3 ¿Cuál de los siguientes fenómenos es característico del sistema nervioso simpático?

A. Una respuesta circunscrita tras su activación.

B. Acciones mediadas por receptores muscarínicos y nicotínicos.

C. Efectos mediados sólo por la noradrenalina.

D. Sus respuestas predominan durante la actividad física o las sensaciones de temor.

E. Está sometido al control voluntario.

Respuesta correcta = D. El sistema nervioso simpático es activado por los estímulos de «lucha o huida». Para lograr una activación rápida, este sistema se manifiesta o descarga a menudo de un modo unitario. Los receptores que median los efectos del sistema nervioso simpático sobre los órganos neuroefectores son los de tipo α y β. Dado que el sistema nervioso simpático es una división del sistema nervioso autónomo, no está sujeto al control consciente voluntario sin necesidad de pensamiento consciente.

3.4 Un paciente se presenta con salivación, lagrimeo, micción y defecación como efectos secundarios de un fármaco. ¿Cuál de los siguientes tipos de receptores media las acciones de éste?

A. Receptores nicotínicos.

B. Receptores α.

C. Receptores muscarínicos.

D. Receptores β.

Respuesta correcta = C. Los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático mantienen funciones corporales esenciales como digestión y eliminación de desechos. Los receptores nicotínicos son receptores para acetilcolina. Tienen un cometido importante en músculos esqueléticos, ganglios y síntesis de catecolaminas en la médula suprarrenal. Los receptores α y β son receptores para noradrenalina y adrenalina, y su activación no produce esos efectos.

Agonistas colinérgicos 4

I. ANTECEDENTES

Los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo se dividen en dos grupos, según el tipo de neuronas que intervienen en su mecanismo de acción. Los fármacos colinérgicos, que se describen en este capítulo y en el siguiente, actúan sobre los receptores que se activan por la acetilcolina. Los fármacos adrenérgicos (que se tratan en los caps. 6 y 7) componen el segundo grupo y actúan sobre los receptores estimulados por la noradrenalina o la adrenalina. Los fármacos colinérgicos y adrenérgicos actúan por estimulación o bloqueo de los receptores del sistema nervioso autónomo. En la figura 4.1 se resumen los agonistas colinérgicos que se exponen en este capítulo.

II. LA NEURONA COLINÉRGICA

Las fibras preganglionares que terminan en la médula suprarrenal, los ganglios neurovegetativos o viscerales (parasimpáticos y simpáticos) y las fibras posganglionares de la división parasimpática, utilizan la acetilcolina como neurotransmisor (fig. 4.2). Además, las neuronas colinérgicas inervan los músculos del sistema somático y desempeñan asimismo un importante papel en el sistema nervioso central (SNC). [Nota: los pacientes con enfermedad de Alzheimer sufren una pérdida significativa de neuronas colinérgicas en el lóbulo temporal y en la corteza entorrinal. La mayoría de los fármacos disponibles para tratar este proceso son inhibidores de la acetilcolinesterasa (v. pág. 108).]

A. Neurotransmisores en las neuronas colinérgicas

La neurotransmisión en las neuronas colinérgicas comprende seis pasos secuenciales. Los cuatro primeros son la síntesis, el almacenamiento, la liberación y la unión de la acetilcolina a un receptor, y van seguidos del quinto, la degradación del neurotransmisor en la hendidura sináptica (es decir, el espacio que media entre las terminaciones nerviosas y los receptores adyacentes localizados sobre los nervios o los órganos efectores), y por el sexto, el reciclaje de la colina (fig. 4.3).

1. Síntesis de la acetilcolina. La colina se transporta desde el líquido extracelular hasta el citoplasma de las neuronas colinérgicas mediante un sistema transportador dependiente de la energía, que cotransporta sodio y puede ser inhibido por el fármaco *hemicolinio*. [Nota: la colina posee un nitrógeno cuaternario y lleva una carga positiva permanente, por lo cual no puede difundir a través de la membrana.] La captación de colina es el paso limitante de la velocidad de la síntesis de acetilcolina. La enzima colina acetiltransferasa cataliza la reacción de la colina con la acetilcoenzima A (CoA) para formar acetilcolina, un éster, en el citosol. La acetil-CoA deriva de las mitocondrias y se produce en el ciclo de Krebs y en la oxidación de los ácidos grasos.



Figura 4.1
Resumen de los agonistas colinérgicos.

2. **Almacenamiento de la acetilcolina en vesículas:** La acetilcolina se acumula en las vesículas presinápticas mediante un proceso de transporte activo que se acompaña de una salida de protones. La vesícula madura no sólo contiene acetilcolina, sino también trifosfato de adenosina (ATP) y proteoglucano. [Nota: se ha sugerido que el ATP es un cotransmisor que actúa en los receptores purinérgicos presinápticos para inhibir la liberación de acetilcolina o noradrenalina.] La cotransmisión desde las neuronas vegetativas es la regla, más que la excepción. Ello significa que la mayoría de vesículas sinápticas contienen el neurotransmisor primario, en este caso la acetilcolina, así como un cotransmisor que aumenta o disminuye el efecto del neurotransmisor primario. Los neurotransmisores almacenados en las vesículas presentan un aspecto parecido a cuentas, conocidas como varicosidades, que se sitúan a lo largo de las terminaciones nerviosas de la neurona presináptica.

3. **Liberación de la acetilcolina:** Cuando un potencial de acción propagado por la intervención de los canales de sodio sensibles al voltaje llega a una terminación nerviosa, se abren los canales de calcio sensibles al voltaje en la membrana presináptica, y con ello aumenta la concentración intracelular de calcio. Las concentraciones elevadas de calcio promueven la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular y la liberación de su contenido en la hendidura sináptica. Esta liberación puede bloquearse con la toxina botulínica. En cambio, la toxina presente en el veneno de la araña viuda negra da lugar a que se vacíe hacia la hendidura sináptica toda la acetilcolina almacenada en las vesículas.

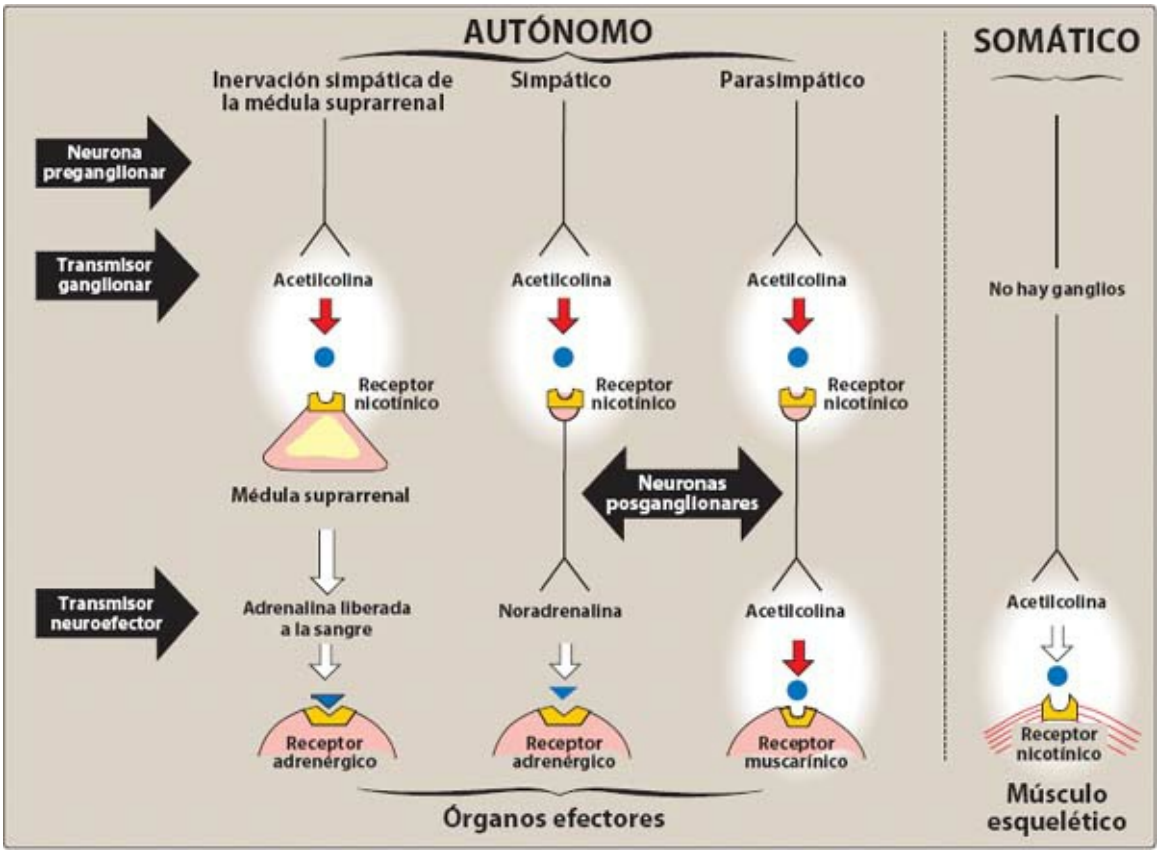


Figura 4.2
Lugares de acción de los agonistas colinérgicos en los sistemas nerviosos autónomo y somático.

4. **Unión al receptor:** La acetilcolina liberada de las vesículas sinápticas difunde a través del espacio sináptico y se fija a uno de los dos receptores postsinápticos sobre la célula blanco, o a los receptores presinápticos en la membrana de la neurona que liberó la acetilcolina. Los receptores colinérgicos postsinápticos en la superficie de los órganos efectores son de dos tipos, muscarínicos y nicotínicos (v. fig. 4.2 y pág. 46). La unión a un receptor produce una respuesta biológica dentro de la célula, como el inicio de un impulso nervioso en una fibra posganglionar, o la activación de enzimas específicas en las células efectoras, como las mediadas por moléculas de un segundo mensajero (v. pág. 29 y más adelante).

5. **Degradación de la acetilcolina:** La señal en el lugar efector postsináptico finaliza rápidamente, debido a que la acetilcolinesterasa disocia la acetilcolina en colina y acetato en la hendidura sináptica (v. fig.4.3). [Nota: la butirilcolinesterasa, denominada a veces seudocolinesterasa, se halla en el plasma, pero no desempeña un papel significativo en la finalización del efecto de la acetilcolina en la sinapsis.]

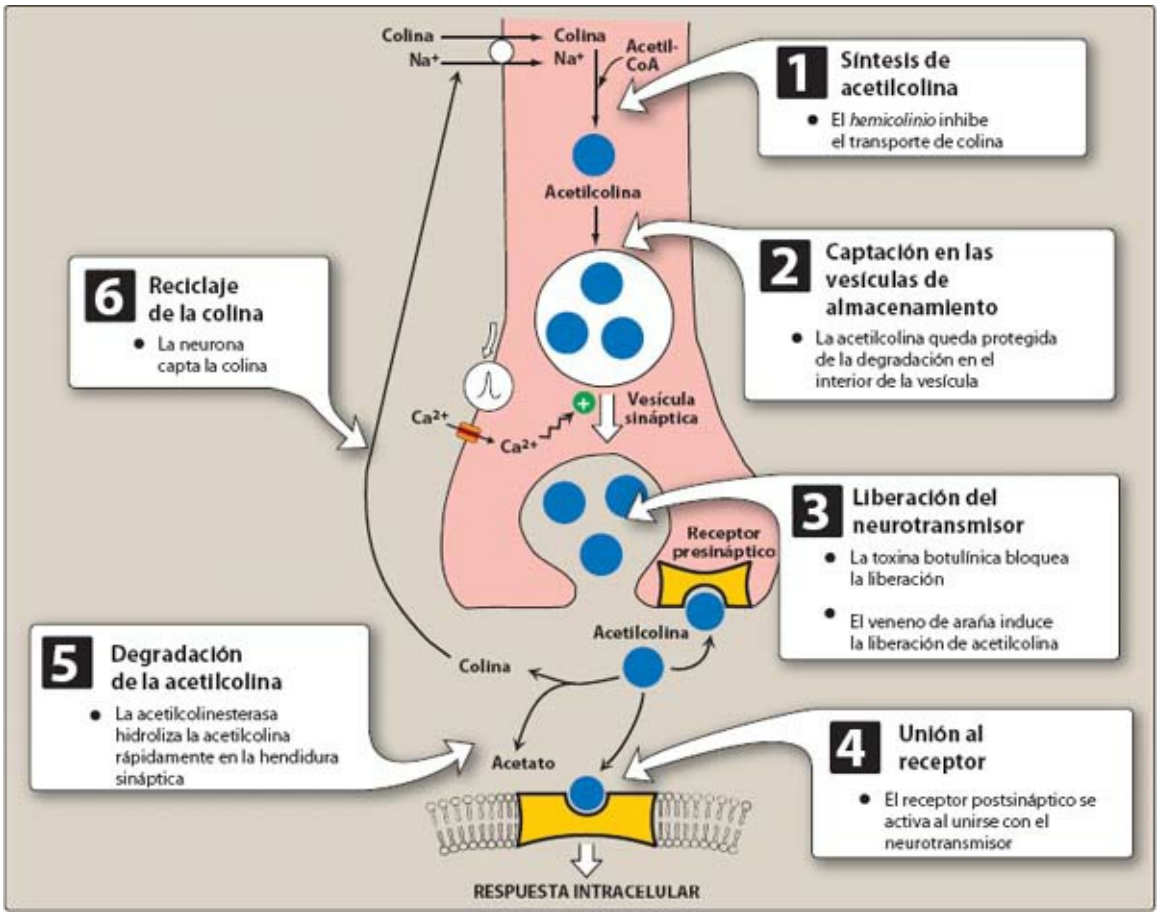


Figura 4.3
Síntesis y liberación de acetilcolina a partir de la neurona colinérgica. Acetil-CoA, acetilcoenzima A.

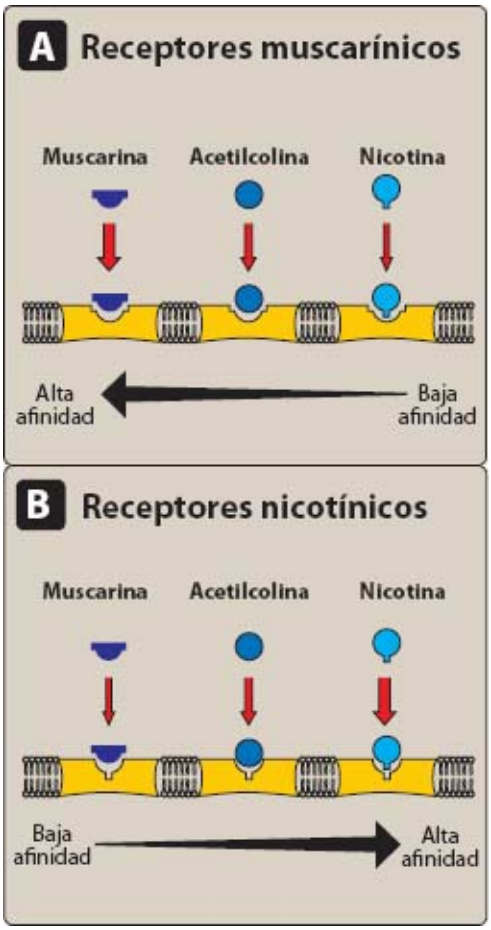


Figura 4.4

Tipos de receptores colinēsrgicos.

6. Reciclaje de la colina: La colina puede recapturarse por un sistema de captación de alta afinidad, unido al sodio, que transporta la molécula de nuevo al interior de la neurona, donde se acetila a acetilcolina y vuelve a almacenarse hasta que es liberada por otro potencial de acción.

III. RECEPTORES COLINÉRGICOS

Dos familias de colinorreceptores, denominados muscarínicos y nicotínicos, pueden distinguirse entre sí por sus distintas afinidades por los fármacos que imitan la acción de la acetilcolina (fármacos colinomiméticos o parasimpaticomiméticos).

A. Receptores muscarínicos

Además de unirse a la acetilcolina, estos receptores reconocen también a la muscarina, un alcaloide que está presente en ciertas setas venenosas. En cambio, los receptores muscarínicos presentan sólo una débil afinidad por la nicotina (fig. 4.4A). Mediante estudios de unión y de inhibidores específicos, y con la caracterización del ADNc, se han distinguido cinco subclases de receptores muscarínicos: M_1, M_2, M_3, M_4 y M_5. Aunque se han identificado por clonación genética los cinco, sólo se han caracterizado funcionalmente M_1, M_2 y M_3.

1. Localizaciones de los receptores muscarínicos: Se han hallado estos receptores en los ganglios del sistema nervioso periférico y en los órganos efectores neurovegetativos, como el corazón, el músculo liso, el cerebro y las glándulas exocrinas (v. fig. 3-3, pág. 37). Específicamente, aunque se han hallado los cinco subtipos en las neuronas, los receptores M_1 se hallan también en las células parietales gástricas; los receptores M_2, en las células cardíacas y musculares lisas, y los receptores M_3 en la vejiga, en las glándulas exocrinas y en el músculo liso. [Nota: los fármacos de acción muscarínica estimulan preferentemente los receptores muscarínicos en estos tejidos, pero a altas concentraciones pueden presentar también una cierta actividad sobre los receptores nicotínicos.]

2. Mecanismos de transducción de la señal de la acetilcolina: Diversos mecanismos moleculares transmiten la señal generada cuando la acetilcolina ocupa el receptor. Por ejemplo, al activarse los receptores M_1 o M_3, éstos experimentan un cambio estructural e interaccionan con una proteína G, denominada G_q, que a su vez activa la fosfolipasa C.[1] Esto da lugar a la hidrólisis del fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfato-P_2, con producción de diacilglicerol e inositol (1,4,5)-trisfosfato (antes denominado inositol (1,4,5)-trisfosfato), que produce un aumento de Ca^{2+} intracelular (v. fig. 3-10C, pág. 41). Este catión puede interactuar después para estimular o inhibir enzimas, o producir hiperpolarización, secreción o contracción. En cambio, la activación del subtipo M_2 en el músculo cardíaco estimula una proteína G, denominada G_i, que inhibe la adenilato ciclasa[2] y aumenta la conductancia de K^+ (v. fig. 3-10B, pág. 45), a lo cual responde el corazón con una disminución de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contráctil.



[1]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre el inositol trisfosfato y la señalización intracelular.

[2] Véase capítulo 8 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información

sobre la adenilato ciclasa y la señalización intracelular.

3. Agonistas y antagonistas muscarínicos: Actualmente se está tratando de desarrollar agonistas y antagonistas muscarínicos dirigidos frente a determinados subtipos de receptores. Por ejemplo, la *pirenzepina*, un fármaco anticolinérgico tricíclico, presenta una mayor selectividad a la hora de inhibir los receptores muscarínicos M_1, como los de la mucosa gástrica. A dosis terapéuticas, la *pirenzapina* no causa muchos de los efectos adversos colaterales que se asocian a los fármacos que no son específicos de un determinado subtipo; sin embargo, en infusión rápida produce taquicardia refleja por bloqueo de los receptores M_2 cardíacos. La utilidad de la *pirenzepina* como alternativa a los inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales es cuestionable. La *darifenacina* es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos con una mayor afinidad por el receptor M_3 que por los demás receptores muscarínicos. El fármaco se utiliza en el tratamiento de la vejiga irritable. [Nota: en el momento actual, no existen fármacos clínicamente importantes que interactúen exclusivamente con los receptores M_4 y M_5.]

B. Receptores nicotínicos

Estos receptores, además de unirse a la acetilcolina, reconocen la nicotina, pero sólo muestran una débil afinidad por la muscarina (v. fig. 4.4B). El receptor nicotínico se compone de cinco subunidades y funciona como un canal iónico activado por un ligando (v. fig. 3.10A). La unión de dos moléculas de acetilcolina provoca un cambio estructural que permite la entrada de iones de sodio, lo que origina la despolarización de la célula efectora. La nicotina (o la acetilcolina) estimula inicialmente el receptor, y luego lo bloquea. Los receptores nicotínicos están localizados en el SNC, la médula suprarrenal, los ganglios neurovegetativos y la unión neuromuscular. Los que se hallan en la unión neuromuscular se denominan a veces N_M, y los demás, N_N. Los receptores nicotínicos de los ganglios neurovegetativos difieren de los situados en la unión neuromuscular. Por ejemplo, los receptores ganglionares son bloqueados selectivamente por el *hexametonio*, mientras que los receptores de la unión neuromuscular son bloqueados específicamente por la *tubocurarina*.

IV. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Los agonistas colinérgicos (denominados también parasimpaticomiméticos) imitan los efectos de la acetilcolina tras unirse directamente a los colinorreceptores. Estos fármacos pueden dividirse en dos grupos. El primero está compuesto por los ésteres de colina, que incluyen la acetilcolina y los ésteres sintéticos de la colina, como el *carbacol* y el *betanecol*. Los alcaloides naturales, como la *pilocarpina*, constituyen el segundo grupo (fig. 4.5). Todos los fármacos colinérgicos de acción directa tienen una acción más prolongada que la acetilcolina. Algunos de los fármacos de mayor utilidad terapéutica (*pilocarpina* y *betanecol*) se unen preferentemente a los receptores muscarínicos y, a veces, se los denomina fármacos muscarínicos. [Nota: los receptores muscarínicos se localizan de un modo principal, pero no exclusivo, en la unión neuroefectora del sistema nervioso parasimpático.] Sin embargo, como grupo, los agonistas de acción directa presentan poca especificidad en sus acciones, lo que limita su utilidad clínica.

A. Acetilcolina

La acetilcolina es un compuesto de amonio cuaternario que no puede atravesar las membranas. Aunque es el neurotransmisor de los nervios parasimpáticos y somáticos, así como de los ganglios neurovegetativos o viscerales, carece de importancia terapéutica por su multiplicidad de acción y

su rápida inactivación por las colinesterasas. La acetilcolina posee actividad muscarínica y nicotínica. Sus acciones incluyen:



Figura 4.5
Comparaciōn de las estructuras de algunos agonistas colinērgicos.

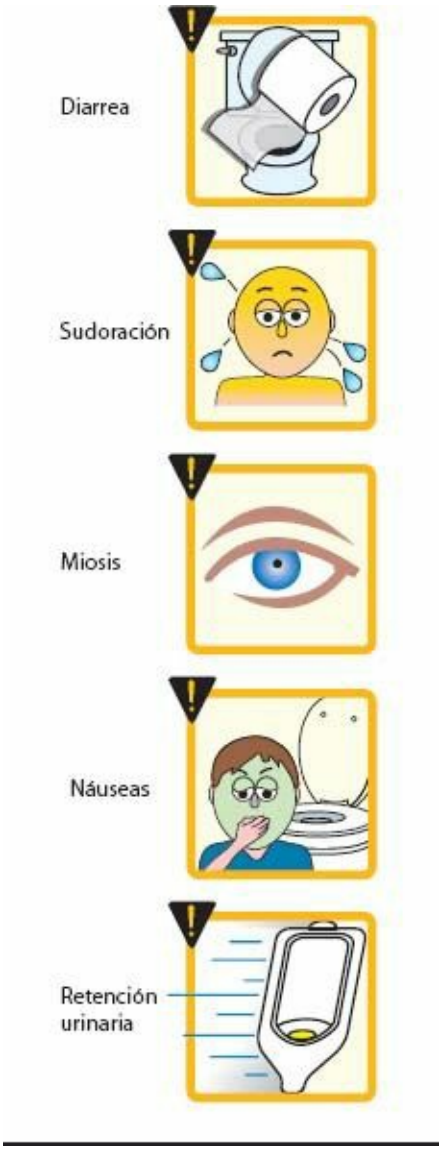


Figura 4.6
Algunos efectos adversos observados con los fārmacos colinērgicos.

1. **Descenso de la frecuencia y del gasto cardíaco:** Las acciones de la acetilcolina sobre el corazón imitan los efectos de la estimulación vagal. Por ejemplo, si se inyecta por vía i.v., la acetilcolina produce un breve descenso de la frecuencia cardíaca (cronotropismo negativo) y del volumen sistólico por reducción del ritmo de descarga del nodo sinoauricular (SA). [Nota: conviene recordar que la actividad vagal regula normalmente el corazón al liberar acetilcolina en el nodo SA.]

2. **Descenso de la presión arterial:** La inyección de acetilcolina causa vasodilatación y descenso de la presión arterial por un mecanismo de acción indirecto. La acetilcolina activa los receptores M_3 que se hallan en las células endoteliales que tapizan la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, lo que da lugar a la producción de óxido nítrico a partir de la arginina.[3] [Nota: el óxido nítrico se conoce también como factor de relajación derivado del endotelio.] (Para más detalles sobre el óxido nítrico, v. pág. 363.) A continuación, el óxido nítrico difunde a las células musculares lisas para estimular la producción de proteincinasa G, con hiperpolarización y relajación del músculo liso. Cuando no se administran fármacos colinérgicos, los receptores vasculares no poseen ninguna función conocida, ya que la acetilcolina no se libera nunca en cantidad significativa en la sangre. L a *atropina* bloquea estos receptores muscarínicos y evita que la acetilcolina produzca vasodilatación.

3. Otras acciones: En el tracto gastrointestinal, la acetilcolina aumenta la secreción salival y estimula las secreciones y la motilidad intestinales, así como las bronquiolares. En el tracto genitourinario, eleva el tono del músculo detrusor, con emisión de orina. En el ojo, estimula la contracción del músculo ciliar para la visión próxima y del músculo esfínter pupilar, con miosis (constricción importante de la pupila). La acetilcolina (en solución al 1%) se instila en la cámara anterior del ojo para producir miosis durante la cirugía oftálmica.

B. Betanecol

El *betanecol* está relacionado estructuralmente con la acetilcolina, de la que se distingue porque el acetato está reemplazado por carbamato y la colina está metilada (v. fig. 4.5). Por tanto, no se hidroliza por la acción de la acetilcolinesterasa (por la adición de ácido carbónico), aunque se inactiva por hidrólisis debida a la acción de otras esterasas. Carece de efectos nicotínicos (por la adición del grupo metilo), pero posee una intensa actividad muscarínica. Sus principales acciones se ejercen sobre el músculo liso de la vejiga y del tracto gastrointestinal. Su acción dura aproximadamente 1 h.

1. Acciones: El *betanecol* estimula directamente los receptores muscarínicos, con aumento de la motilidad y el tono intestinales. También estimula los músculos detrusores vesicales y relaja el trígono y el esfínter, con emisión de orina.

2. Aplicaciones terapéuticas: En urología se utiliza el *betanecol* para estimular la vejiga atónica, particularmente en el posparto o en la retención urinaria posoperatoria no obstructiva. También puede emplearse el *betanecol* para tratar la atonía neurógena y el megacolon.



[3]Véase capítulo 13 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para una descripción de los efectos del óxido nítrico.

3. Efectos adversos: Los efectos del *betanecol* son los de una estimulación colinérgica generalizada (fig. 4.6): sudoración, sialorrea, rubefacción, disminución de la presión arterial, náuseas, dolor abdominal, diarrea y broncoespasmo. Puede usarse *sulfato de atropina* para anular respuestas cardiovasculares o broncoconstrictoras intensas a este fármaco.

C. Carbacol (carbamilcolina)

El *carbacol* posee acciones muscarínicas y nicotínicas (carece de un grupo metilo, presente en el *betanecol* (v. fig. 4.5). Al igual que el *betanecol*, el *carbacol* es un éster del ácido carbámico y un mal sustrato para la acetilcolinesterasa (v. fig. 4.5). Se biotransforma por la acción de otras esterasas, aunque a un ritmo mucho más lento. En administración única, su acción puede durar hasta 1 h.

1. Acciones: El *carbacol* tiene unos profundos efectos sobre los sistemas cardiovascular y gastrointestinal por su actividad de estimulación ganglionar; inicialmente, puede estimular estos sistemas y luego deprimirlos. Por su acción nicotínica, puede liberar adrenalina de la médula suprarrenal. Instilado localmente en el ojo, imita los efectos de la acetilcolina, con miosis y espasmo de acomodación, en el cual el músculo ciliar permanece en un estado de contracción sostenida.

2. Usos terapéuticos: Debido a su gran potencia, a su falta de selectividad por los receptores y a su

acción relativamente duradera, el *carbacol* se utiliza raramente con fines terapéuticos, excepto como agente miótico en el ojo para tratar el glaucoma, ya que produce contracción pupilar y descenso de la presión intraocular. El inicio de acción para la miosis es de 10 a 20 min. La presión intraocular se reduce de 4 a 8 h.

3. Efectos adversos: A las dosis que se utilizan en oftalmología, sus efectos adversos son escasos o nulos, debido a la ausencia de penetración sistémica (amina cuaternaria).

D. Pilocarpina

El alcaloide *pilocarpina* es una amina terciaria estable frente a la hidrólisis por acción de la acetilcolinesterasa (v. fig. 4.5). En comparación con la acetilcolina y sus derivados, es mucho menos potente, pero carece de carga y penetra en el SNC a las dosis terapéuticas. La *pilocarpina* presenta actividad muscarínica y se utiliza principalmente en oftalmología.

1. Acciones: En aplicación tópica sobre la córnea, la *pilocarpina* produce rápidamente miosis y contracción del músculo ciliar. El ojo experimenta miosis y espasmo de acomodación; la visión se fija a una determinada distancia, con imposibilidad de enfocar (fig. 4.7). [Nótense los efectos opuestos de la *atropina*, un antagonista muscarínico, sobre el ojo (v. pág. 59).] La *pilocarpina* es uno es los más potentes estimulantes de las secreciones (secretagogo) como el sudor, las lágrimas y la saliva, pero su uso para producir estos efectos queda limitado por su falta de selectividad. El fármaco es benéfico para promover la secreción salival en pacientes con xerostomía por radiación de la cabeza y el cuello. El síndrome de Sjögren, que se caracteriza por sequedad bucal y falta de lágrimas, se trata con tabletas de *pilocarpina* oral y *cevimelina*, un fármaco colinérgico que también posee el inconveniente de ser inespecífico.



Figura 4.7
Acciones de la *pilocarpina* y la *atropina* sobre el iris y el músculo ciliar del ojo.

2. Uso terapéutico en el glaucoma: La *pilocarpina* es el fármaco de elección para el descenso urgente de la presión intraocular en el glaucoma, tanto de ángulo estrecho (también denominado de ángulo cerrado) como de ángulo ancho (también denominado de ángulo abierto). La *pilocarpina* es extremadamente eficaz para abrir la red trabecular en torno al canal de Schlemm, con la consiguiente caída inmediata de la presión intraocular por aumento del drenaje del humor acuoso. Su acción dura hasta 8 h y puede repetirse. El organofosforado *ecotiopato* inhibe la acetilcolinesterasa y ejerce el mismo efecto durante más tiempo. [Nota: los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la *acetazolamida*, así como el antagonista β-adrenérgico *timolol*, son eficaces para el tratamiento crónico del glaucoma, pero no se utilizan para el descenso urgente de la presión intraocular.] La acción miótica de la *pilocarpina* también es útil para revertir la midriasis por *atropina*.

3. Efectos adversos: La *pilocarpina* puede penetrar en el cerebro y causar trastornos en el SNC. La intoxicación por esta sustancia se caracteriza por la exageración de diversos efectos parasimpáticos, incluyendo la sudoración y la secreción salival. Los efectos son similares a los producidos por el consumo de setas del género *Inocybe*. Se administra *atropina* parenteral, en dosis capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, para contrarrestar los efectos tóxicos de la *pilocarpina*.

V. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA: ANTICOLINESTERASAS (REVERSIBLES)

La acetilcolinesterasa es una enzima que disocia específicamente la acetilcolina en acetato y colina, de modo que pone fin a sus acciones. Se halla localizada, presináptica y postsinápticamente, en las terminaciones nerviosas, unida a la membrana. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa tienen indirectamente una acción colinérgica, porque prolongan el tiempo de vida de la acetilcolina que se produce endógenamente en las terminaciones nerviosas colinérgicas. Así, se acumula acetilcolina en la hendidura sináptica (fig. 4.8). Estos fármacos pueden provocar respuestas en todos los colinorreceptores del organismo, incluidos los receptores muscarínicos y nicotínicos del sistema nervioso autónomo, así como en las uniones neuromusculares y en el cerebro. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa reversibles se pueden clasificar como de acción corta o agentes de acción intermedia.

A. Edrofonio

El *edrofonio* es el prototipo de inhibidor de AChE de acción breve. Se une de manera reversible al centro activo de la AChE, con lo que impide la hidrólisis de la ACh. Se absorbe con rapidez y tiene efecto breve de 10 a 20 min debido a la eliminación renal rápida. El *edrofonio* es una amina cuaternaria, y sus acciones se limitan a la periferia. Se emplea en el diagnóstico de miastenia grave, que es una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos contra el receptor nicotínico en las uniones neuromusculares. Esto causa su degradación, lo cual deja menos receptores disponibles para interactuar con el neurotransmisor. La inyección i.v. de *edrofonio* causa un aumento rápido de la fuerza muscular. Debe tenerse cautela, porque el exceso de fármaco puede inducir una crisis colinérgica (el antídoto es *atropina*). El *edrofonio* también puede usarse para evaluar el tratamiento con inhibidores de colinesterasa, para diferenciar las crisis colinérgicas y miasténicas, y para revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes después de cirugía. Debido a la disponibilidad de otros fármacos, el uso del *edrofonio* es ya limitado.

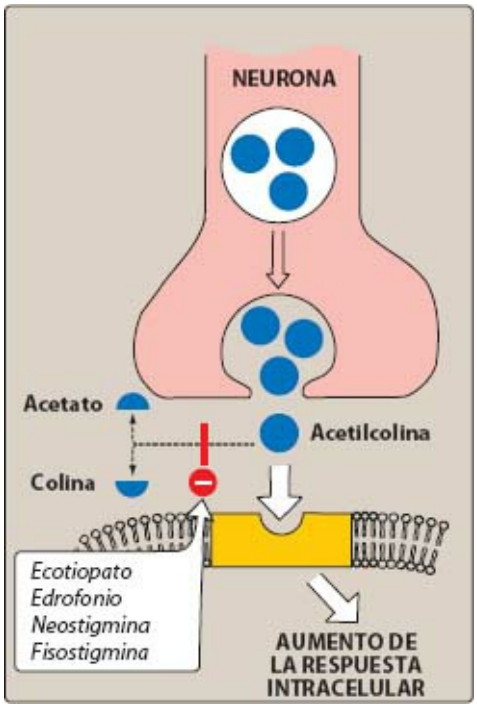


Figura 4.8
Mecanismos de acción de los agonistas colinérgicos indirectos (reversibles).

B. Fisostigmina

La *fisostigmina* es un éster nitrogenado del ácido carbámico que se encuentra de forma natural en las plantas. Es una amina terciaria que constituye un sustrato para la acetilcolinesterasa y forma un producto intermediario carbamoilado relativamente estable con la enzima, que se inactiva reversiblemente. El resultado es una potenciación de la actividad colinérgica en todo el organismo.

1. **Acciones:** La *fisostigmina* posee un amplio abanico de efectos: no solamente estimula los lugares muscarínicos y nicotínicos del sistema nervioso autónomo, sino también los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular. Sus efectos duran de 2 a 4 h, y se considera un agente de acción intermedia. La *fisostigmina* puede penetrar en los sitios colinérgicos del SNC y estimularlos.

2. **Usos terapéuticos:** El fármaco aumenta la motilidad intestinal y vesical, y esto contribuye a su acción terapéutica en casos de atonía de uno u otro órgano (fig. 4.9). En aplicación tópica ocular, produce miosis y espasmo de acomodación, así como descenso de la presión intraocular. Se utiliza para tratar el glaucoma, aunque la *pilocarpina* es más eficaz. La *fisostigmina* se emplea también en el tratamiento de las sobredosis de fármacos con acciones anticolinérgicas, como la *atropina*, las *fenotiazinas* y los antidepresivos tricíclicos.

3. **Efectos adversos:** Los efectos de la *fisostigmina* sobre el SNC pueden provocar convulsiones si se administra en dosis elevadas. También puede aparecer bradicardia y descenso del gasto cardíaco. La inhibición de la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular esquelética da lugar a la acumulación de acetilcolina y, en último término, a parálisis del músculo esquelético. Sin embargo, estos efectos raras veces se observan con las dosis terapéuticas.

C. Neostigmina

La *neostigmina* es un compuesto sintético; es también un éster del ácido carbámico e inhibe reversiblemente la acetilcolinesterasa, de un modo similar a la *fisostigmina*.

1. **Acciones:** Sin embargo, a diferencia de ésta, es un nitrógeno cuaternario y, por lo tanto, un

compuesto más polar que no penetra en el SNC. Sus efectos sobre el músculo esquelético son mayores que los de la *fisostigmina*, y puede estimular la contractilidad antes de provocar parálisis. La acción de la *neostigmina* tiene una duración moderada, de 30 min a 2 h.

2. Usos terapéuticos: Se emplea para estimular la vejiga y el tracto GI, y también como antídoto de la *tubocurarina* y de otros bloqueadores neuromusculares competitivos (v. pág. 65). La *neostigmina* ha resultado útil para el tratamiento de la miastenia grave, una enfermedad autoinmune producida por anticuerpos antirreceptor nicotínico en la unión neuromuscular. Esto causa su degradación y, por lo tanto, quedan menos receptores disponibles para la interacción con el neurotransmisor.

3. Efectos adversos: Los efectos adversos de la *neostigmina* incluyen los asociados a la estimulación colinérgica generalizada, como sialorrea, rubefacción, disminución de la presión arterial, náuseas, dolor abdominal, diarrea y broncoespasmo. La *neostigmina* no causa efectos secundarios sobre el SNC y no se utiliza para combatir la toxicidad de los antimuscarínicos de acción central como la *atropina*. La *neostigmina* está contraindicada en caso de obstrucción intestinal o vesical. No debe usarse en pacientes con peritonitis o enfermedad inflamatoria intestinal.

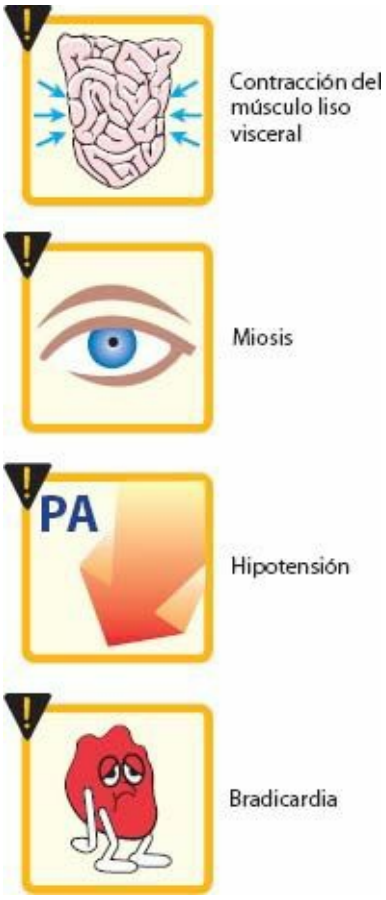


Figura 4.9
Algunas acciones de la *fisostigmina*. PA, presión arterial.

D. Piridostigmina y ambenomio

La *piridostigmina* y el *ambenomio* son también inhibidores de la colinesterasa que se utilizan en el tratamiento crónico de la miastenia grave. Su acción tiene una duración intermedia (3 a 6 h y 4 a 8 h, respectivamente), pero más prolongada que la de la *neostigmina*, y sus efectos adversos son similares a los de ésta.

E. Tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina

Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con enfermedad de Alzheimer sufren un déficit de neuronas colinérgicas en el SNC. Esta observación condujo al desarrollo de anticolinesterasas como posible remedio para la pérdida de la función cognitiva. La *tacrina* fue el primer fármaco disponible de esta clase, pero ha quedado reemplazada por otros debido a su hepatotoxicidad. A pesar de la capacidad del *donepezilo*, la *rivastigmina* y la *galantamina* para retrasar la progresión de la enfermedad, ninguno de estos fármacos puede detenerla. El principal efecto adverso son las molestias digestivas (v. pág. 108).

VI. AGONISTAS COLINÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA: ANTICOLINESTERASAS (IRREVERSIBLES)

Diversos compuestos organofosforados sintéticos tienen la capacidad de unirse covalentemente a la acetilcolinesterasa. El resultado es un aumento prolongado de la acetilcolina en todos los lugares donde se libera. Muchos de estos fármacos son extremadamente tóxicos y se desarrollaron con fines militares por su acción sobre el sistema nervioso. Compuestos afines, como el *paratión*, se emplean como insecticidas.

A. Ecotiopato

1. **Mecanismo de acción:** El *ecotiopato* es un organofosforado que se une de modo covalente por su grupo fosfato al grupo OH de la serina, en el lugar activo de la acetilcolinesterasa (fig. 4.10). A continuación, la enzima queda permanentemente inactivada, y para que se recupere la actividad acetilcolinesterasa es necesario que se sinteticen nuevas moléculas de la enzima. Tras la modificación covalente de la acetilcolinesterasa, la enzima fosforilada libera lentamente uno de sus grupos etilo. La pérdida de un grupo alquilo, el llamado proceso de envejecimiento, imposibilita que reactivadores químicos como la *pralidoxima* rompan el enlace entre el fármaco restante y la enzima.

2. **Acciones:** Las acciones consisten en una estimulación colinérgica generalizada, parálisis de la función motora (con dificultad respiratoria) y convulsiones. El *ecotiopato* produce una intensa miosis, de modo que ha encontrado un uso terapéutico. La *atropina* a dosis altas puede contrarrestar muchos de los efectos muscarínicos y algunos de los efectos centrales del *ecotiopato*.

3. **Usos terapéuticos:** Para el tratamiento crónico del glaucoma de ángulo abierto se aplica directamente una solución oftálmica del fármaco en el ojo. Después de una sola aplicación, los efectos pueden durar hasta una semana. El *ecotiopato* no es un fármaco de primera línea para el tratamiento del glaucoma, y su uso se ve limitado por el riesgo potencial de producir cataratas, además de sus otros efectos adversos (v. fig. 4.11)

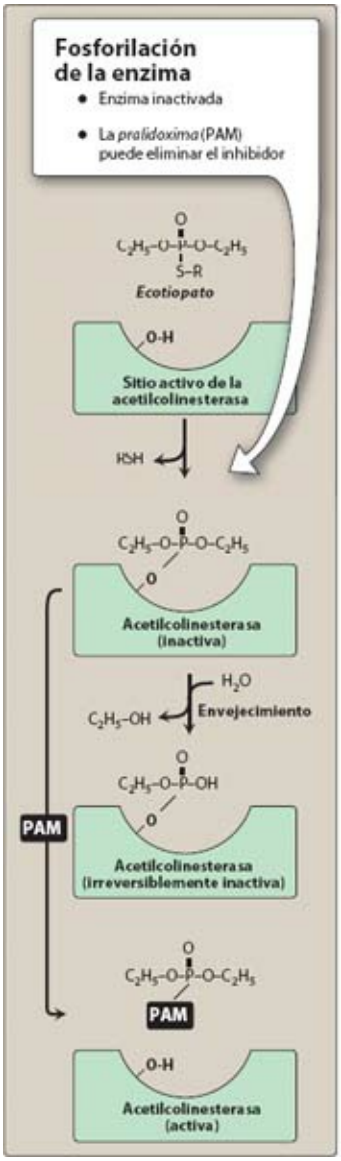


Figura 4.10

Modificación covalente de la acetilcolinesterasa por el *ecotiopato*; también se muestra la reactivación de la enzima con *pralidoxima*. R = $(CH_3)_3$ N^+–CH_2 –CH_2 – RSH = $(CH_3)_3$ N^+ –CH_2 –CH_2 –S-H

Betanecol • Empleado en el tratamiento de la retención urinaria • Se une de manera preferente a receptores muscarínicos	***Fisostigmina*** • Eleva la motilidad intestinal y vesical • Reduce la presión intraocular en el glaucoma • Revierte los efectos en el SNC y cardíacos de los antidepresivos tricíclicos • Revierte los efectos en el SNC de la *atropina* • Amina terciaria sin carga capaz de penetrar en el SNC	***Rivastigmina, galantamina, donepezilo*** • Como tratamientos de primera línea para la enfermedad de Alzheimer, aunque su beneficio es modesto • No se ha demostrado que reduzcan los costos de la atención de la salud o que demoren la necesidad de internamiento en casos de asistencia • Pueden usarse con *memantina* (antagonista de N-metil-D-aspartato) en caso de enfermedad moderada a grave
Carbacol • Produce miosis durante la cirugía ocular • Empleado de manera tópica para reducir la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto o cerrado, en particular en pacientes que se han hecho tolerantes a la *pilocarpina*	***Neostigmina*** • Previene la distensión abdominal y la retención urinaria posquirúrgicas • Empleada en el tratamiento de la miastenia grave • Antídoto para la *tubocurarina* • Efecto prolongado (2 a 4 h)	***Ecotiofato*** • Empleado en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto • Efecto prolongado (1 semana)
Pilocarpina • Reduce la presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto o cerrado • Se une de modo preferente a receptores muscarínicos • Amina terciaria sin carga capaz de penetrar en el SNC	***Edrofonio*** • Para el diagnóstico de la miastenia grave • Como antídoto de la *tubocurarina* • Efecto breve (10 a 20 min)	***Acetilcolina*** • Sin uso terapéutico

Figura 4.11

Resumen de las acciones de algunos agonistas colinérgicos. SNC = sistema nervioso central.

VII. TOXICOLOGÍA DE LOS INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

Los inhibidores de la AChE se usan comúnmente como insecticidas agrícolas en Estados Unidos, lo que ha propiciado numerosos casos de intoxicación accidental. Además, se emplean a menudo con fines de suicidio y homicidio. La intoxicación por estos fármacos se manifiesta como signos y síntomas nicotínicos y muscarínicos. Dependiendo de la sustancia, los efectos pueden ser periféricos o sistémicos.

A. Reactivación de la acetilcolinesterasa: La *pralidoxima* puede reactivar la acetilcolinesterasa inhibida. Sin embargo, no puede penetrar en el SNC. La presencia de un grupo con carga eléctrica permite su aproximación a un lugar aniónico de la enzima, a cuyo nivel desplaza esencialmente el grupo fosfato del organofosforado y regenera la enzima. Si se administra antes de que se produzca el envejecimiento de la enzima alquilada, puede contrarrestar los efectos del *ecotiopato*, excepto los del SNC. La *pralidoxima* es menos eficaz que los nuevos fármacos de acción sobre el sistema nervioso, que en pocos segundos producen el envejecimiento del complejo enzimático. La *pralidoxima* es un inhibidor débil de la acetilcolinesterasa pero a dosis altas puede causar efectos adversos similares a los que producen otros inhibidores de esta enzima (v. figs. 4.6 y 4.9). Además, no puede evitar los efectos tóxicos de los inhibidores reversibles de la AChE (p. ej., *fisostigmina*).

B. Otros tratamientos: Se administra *atropina* para prevenir los efectos secundarios muscarínicos de estos fármacos. Tales efectos incluyen aumento de la secreción bronquial y de saliva, broncoconstricción y bradicardia. También se administra *diazepam* para reducir las convulsiones persistentes causadas por estos fármacos. Asimismo pueden ser necesarias medidas generales de sostén, como mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, aporte de oxígeno y respiración artificial.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

4.1 Un paciente con un ataque agudo de glaucoma recibe tratamiento con pilocarpina. La eficacia del fármaco en este proceso se debe principalmente a su

A. efecto que contrarresta la acetilcolinesterasa.

B. selectividad por los receptores nicotínicos.

C. capacidad para inhibir las secreciones, como lágrimas, saliva y sudor.

D. capacidad para reducir la presión intraocular.

E. incapacidad para penetrar en el cerebro.

Respuesta correcta = D. La pilocarpina puede abortar un ataque agudo de glaucoma debido a que causa constricción pupilar y reduce la presión intraocular. Se une principalmente a los receptores muscarínicos y puede penetrar en el cerebro. No es eficaz para inhibir las secreciones.

4.2 Una unidad de soldados ha sufrido un ataque con un agente que actúa sobre el sistema nervioso. Los síntomas consisten en parálisis de los músculos esqueléticos, hipersecreción bronquial, miosis, bradicardia y convulsiones. La alarma indica una exposición a un producto organofosforado. ¿Cuál es el tratamiento correcto?

A. Abstenerse hasta confirmar la naturaleza del agente.

B. Administrar atropina y tratar de confirmar la naturaleza del agente.

C. Administrar atropina y 2-PAM (pralidoxima).

D. Administrar 2-PAM.

Respuesta correcta = C. Los organofosforados ejercen su efecto al unirse irreversiblemente con la acetilcolinesterasa, con lo que pueden causar una crisis colinérgica. La administración de atropina bloquea los lugares muscarínicos. Sin embargo, no reactiva la enzima, que permanecerá bloqueada durante un largo período. Por lo tanto, es esencial administrar también 2-PAM lo antes posible para reactivar la enzima antes de que envejezca. La administración exclusiva de 2-PAM no protege al paciente frente a los efectos de la acetilcolina resultante de la inhibición de la acetilcolinesterasa.

4.3 En un paciente diagnosticado de miastenia grave, cabe esperar que mejore su función neuromuscular después de tratarlo con

A. donepezilo.

B. edrofonio.

C. atropina.

D. ecotiopato.

E. neostigmina.

Respuesta correcta = B. El edrofonio es un inhibidor de acción corta de la acetilcolinesterasa y se utiliza para el diagnóstico de la miastenia grave. Es un compuesto cuaternario y no penetra en el SNC. Donepezilo, isoflurofato y neostigmina son también antiacetilcolinesterasas, pero su acción es más prolongada. El donepezilo se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El ecotiopato tiene una cierta actividad en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. La neostigmina se usa en el tratamiento de la miastenia grave, pero no se emplea para el diagnóstico. La atropina es un antagonista colinérgico y, por lo tanto, tiene una acción opuesta.

4.4 El fármaco de elección para el tratamiento de la hiposecreción salival por irradiación de la cabeza y el cuello es la/el

A. fisostigmina.

B. escopolamina.

C. carbacol.

D. acetilcolina.

E. pilocarpina.

Respuesta correcta = E. La pilocarpina es beneficiosa en estas circunstancias. Todos los demás fármacos, a excepción de la escopolamina, son agonistas colinérgicos, pero su capacidad para estimular la secreción salival es menor que la de la pilocarpina, y sus otros efectos son más molestos.

Antagonistas colinérgicos 5

I. ANTECEDENES

Los antagonistas colinérgicos (también denominados bloqueadores colinérgicos, parasimpaticolíticos o fármacos anticolinérgicos) se unen a los colinorreceptores, pero no desencadenan los efectos intracelulares habituales mediados por el receptor. Los fármacos más útiles de esta clase bloquean selectivamente las sinapsis muscarínicas de los nervios parasimpáticos. A consecuencia de ello se interrumpen los efectos de la inervación parasimpática y quedan sin oposición las acciones de la estimulación simpática. Un segundo grupo de fármacos, los bloqueadores ganglionares, muestran preferencia por los receptores nicotínicos de los ganglios simpáticos y parasimpáticos. Clínicamente, son los fármacos anticolinérgicos de menor importancia. Una tercera familia de compuestos, los bloqueadores neuromusculares, interfieren en la transmisión de los impulsos eferentes a los músculos esqueléticos. Estos fármacos se utilizan como auxiliares de la anestesia quirúrgica. En la figura 5.1 se detallan los antagonistas colinérgicos que se exponen en el presente capítulo.

II. ANTIMUSCARÍNICOS

Conocidos comúnmente como antimuscarínicos, estos fármacos (p. ej., *atropina* y *escopolamina*) bloquean los receptores muscarínicos (fig 5.2), con inhibición de todas las funciones muscarínicas. Además, estos fármacos bloquean las escasísimas neuronas simpáticas colinérgicas, como las que inervan las glándulas salivales y sudoríparas. A diferencia de los agonistas colinérgicos, cuya utilidad terapéutica es limitada, los bloqueadores colinérgicos son benéficos en diversas situaciones clínicas. Debido a que no bloquean los receptores nicotínicos, los fármacos antimuscarínicos ejercen acciones escasas o nulas en la unión neuromuscular y en los ganglios neurovegetativos o viscerales. [Nota: ciertos fármacos antihistamínicos y antidepresivos presentan también actividad antimuscarínica.]

A. Atropina

La *atropina*, una amina terciaria del alcaloide belladona, tiene gran afinidad por los receptores muscarínicos, a los que se une competitivamente e impide que la acetilcolina se fije en ellos (fig. 5.3). La *atropina* presenta acciones centrales y periféricas. Sus acciones generales duran cerca de 4 h, excepto cuando se aplican tópicamente en el ojo, en cuyo caso su acción puede prolongarse durante días. Los órganos neuroefectores tienen sensibilidad variable a la *atropina*. Los mayores efectos inhibitorios ocurren en el tejido bronquial y la secreción de sudor y saliva ((figura 5.4)).



Figura 5.1
Resumen de los antagonistas colinérgicos.

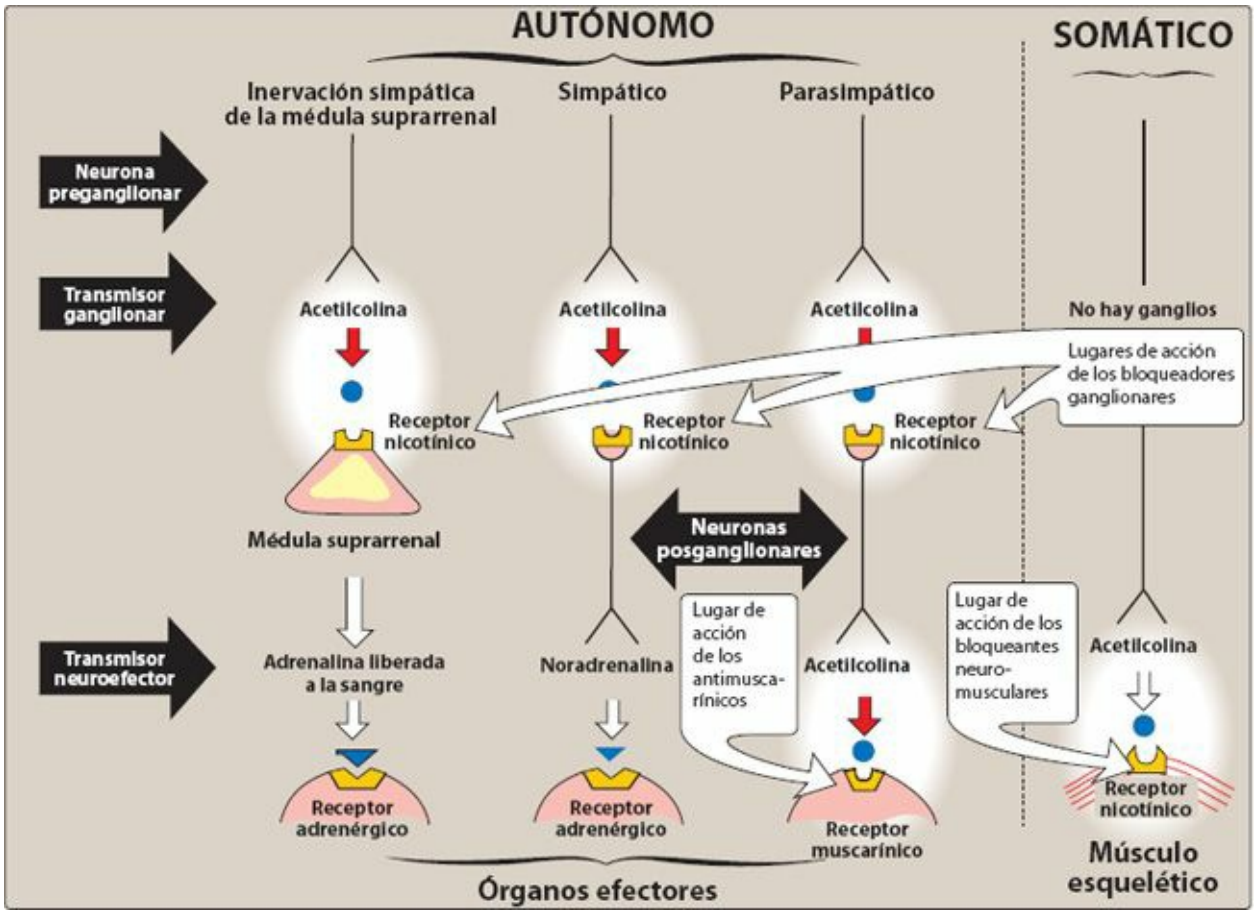


Figura 5.2
Lugares de acción de los antagonistas colinérgicos.

1. Acciones

a. Ojo: La *atropina* bloquea toda la actividad colinérgica ocular, con midriasis (dilatación de la pupila, v. fig. 4.6, pág. 52) persistente, falta de respuesta a la luz y cicloplejía (incapacidad del enfoque para la visión próxima). En los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, la presión intraocular puede aumentar peligrosamente. Los fármacos de acción más breve, como el antimuscarínico *tropicamida* o un fármaco α-adrenérgico como la *fenilefrina*, suelen ser preferibles para producir midriasis en las exploraciones oftalmológicas.

b. Tracto gastrointestinal (GI): La *atropina* puede utilizarse como antiespasmódico para reducir la actividad del tracto GI. La *atropina* y la *escopolamina* (descrita más adelante) son probablemente los fármacos más potentes entre los disponibles que causan este efecto. Aunque disminuye la motilidad gástrica, no se afecta significativamente la producción de acido clorhídrico. Por lo tanto, el fármaco no es eficaz para promover la curación de la úlcera péptica. [Nota: la *pirenzepina* (v. pág. 51), un antagonista muscarínico M_1, reduce la secreción ácida gástrica a dosis que no antagonizan otros sistemas.] Además, la dosis de *atropina* que reduce los espasmos también reduce la secreción salival, la acomodación ocular y la micción. Estos efectos afectan el apego del paciente al uso de estos fármacos

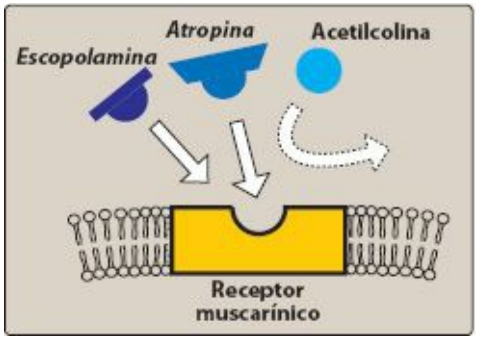


Figura 5.3
Competencia entre la *atropina* y la *escopolamina*, por un lado, y la acetilcolina, por otro, por el receptor muscarínico.

c. Sistema urinario: La *atropina* se emplea también para reducir la hipermotilidad vesical. Todavía se utiliza ocasionalmente en la enuresis infantil, pero los agonistas α-adrenérgicos, con menos efectos adversos colaterales secundarios, pueden ser más eficaces a este respecto.

d. Sistema cardiovascular: La *atropina* produce efectos variables sobre el sistema cardiovascular, según la dosis empleada (fig 5.4).. A dosis bajas, el efecto predominante es una disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia). Originalmente se creía que dicho efecto era debido a la activación central de los impulsos eferentes vagales, pero en la actualidad se sabe que es consecuencia del bloqueo de los receptores M_1 de las neuronas inhibidoras situadas antes de la unión (o presinápticas), lo que permite una mayor liberación de acetilcolina. Con dosis más altas de *atropina* se bloquean los receptores M_2 situados en el nodo sinoauricular, y aumenta ligeramente la frecuencia cardíaca. Para ello se requiere administrar al menos 1 mg de *atropina*, una dosis mucho más elevada de la que suele emplearse. La presión arterial no se modifica, pero a concentraciones tóxicas la *atropina* dilata los vasos cutáneos.

e. Secreciones. La *atropina* bloquea las glándulas salivales y provoca sequedad de la mucosa oral (xerostomía). Las glándulas salivales son extremadamente sensibles a la *atropina*. También se ven afectadas las glándulas sudoríparas y lagrimales. [Nota: la inhibición de la sudoración puede elevar la temperatura del cuerpo.]

2. Usos terapéuticos

a. Oftálmico: En el ojo, la *atropina* tópica ejerce efectos midriáticos y cicloplejicos y permite medir los errores de refracción sin interferencia de la capacidad de acomodación del ojo. [Nota: la *fenilefrina*, o los fármacos adrenérgicos similares, son preferibles para la dilatación pupilar, si no se requiere cicloplejía. Además, los individuos mayores de 40 años tienen menos capacidad de acomodación, de modo que no es necesario el empleo de fármacos para un estudio preciso de la refracción.] Los antimuscarínicos de acción corta (*ciclopentolato* y *tropicamida*) han reemplazado en gran parte a la *atropina* debido a la prolongada midriasis que produce esta última (7-14 días frente a 6-24 h con los otros fármacos). La *atropina* puede inducir un ataque de dolor ocular agudo por el aumento súbito de la presión intraocular en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

b. Antiespasmódico: La *atropina* se utiliza como antiespasmódico para relajar el tracto GI y la vejiga.

c. Antídoto de los agonistas colinérgicos: La *atropina* se usa en el tratamiento de las sobredosis de insecticidas inhibidores de la colinesterasa y en algunos tipos de intoxicación por setas

(ciertas setas contienen sustancias colinérgicas que bloquean las colinesterasas). Puede ser necesario administrar dosis masivas del antagonista durante un largo período para contrarrestar los efectos tóxicos. La capacidad de la *atropina* para penetrar en el sistema nervioso central (SNC) tiene una importancia especial. Este fármaco también bloquea los efectos del exceso de acetilcolina producido por inhibidores de la acetilcolinesterasa como la *fisostigmina*.

d. Antisecretor: Este fármaco se emplea a veces antes de la cirugía como agente antisecretor, para bloquear las secreciones en las vías respiratorias superiores e inferiores.



Figura 5.4
Efectos dependientes de la dosis de la *atropina*.

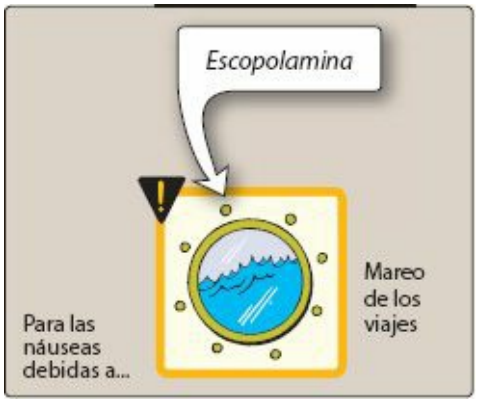


Figura 5.5
La *escopolamina* es un fármaco eficaz para la cinetosis.

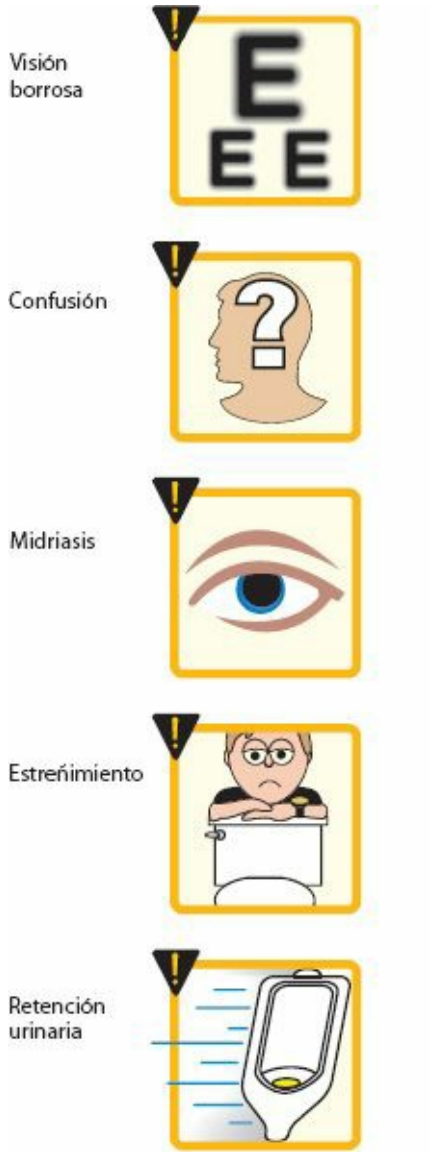


Figura 5.6
Efectos adversos frecuentes de los antagonistas colinérgicos.

3. **Farmacocinética:** La *atropina* se absorbe fácilmente, se metaboliza parcialmente en el hígado y se elimina principalmente por la orina. Su semivida es de unas 4 h.

4. **Efectos adversos:** Según la dosis, la *atropina* puede producir sequedad de boca, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño ocular, taquicardia y estreñimiento. Los efectos sobre el SNC consisten en agitación, confusión, alucinaciones e ideas delirantes, que pueden progresar a depresión, colapso de los sistemas circulatorio y respiratorio y muerte. Los inhibidores de la colinesterasa, como la *fisostigmina*, pueden utilizarse a dosis bajas para combatir la toxicidad por *atropina*. En las personas de edad avanzada se considera demasiado arriesgado utilizar la *atropina* para inducir midriasis y cicloplejía, porque puede exacerbar un ataque de glaucoma si existe un proceso latente. En otros individuos de edad avanzada, la *atropina* puede provocar una molesta retención urinaria. Los niños son sensibles a los efectos de la *atropina*, especialmente al rápido aumento de la temperatura corporal que ésta puede producir, con posibilidad de situaciones de riesgo.

B. Escopolamina

La *escopolamina*, otra amina terciaria del alcaloide belladona, produce unos efectos periféricos similares a los de la *atropina*. Sin embargo, la *escopolamina* ejerce una mayor acción sobre el SNC

(a diferencia de la *atropina*, los efectos sobre el SNC se observan a dosis terapéuticas) y su acción es más prolongada, en comparación con la *atropina*. Posee además ciertas acciones especiales que se detallan a continuación.

1. **Acciones:** La *escopolamina* es uno de los fármacos más eficaces contra la cinetosis (fig 5.5). También tiene un efecto peculiar: bloquea la memoria de los hechos recientes. A diferencia de la *atropina*, la *escopolamina* produce sedación; en cambio, a dosis más elevadas puede ocasionar excitación. La *escopolamina* puede provocar euforia y es posible el consumo abusivo de esta sustancia.

2. **Usos terapéuticos:** Aunque similar a la *atropina*, el uso terapéutico de la *escopolamina* se limita a la prevención de la cinetosis (para la cual es particularmente eficaz) y al bloqueo de la memoria a corto plazo. [Nota: como ocurre con todos los fármacos que se utilizan para el mareo en los viajes, es mucho más eficaz profilácticamente que para tratar el mareo cuando éste ya se ha instaurado. La acción amnésica de la *escopolamina* la convierte en un importante coadyuvante en la anestesia.]

3. **Farmacocinética y efectos adversos:** Estos aspectos son similares a los de la *atropina*.

C. Ipratropio y tiotropio

El *ipratropio* y el tiotropio son derivados cuaternarios de la *atropina*. Estos fármacos están aprobados como broncodilatadores para el tratamiento de sostén del broncoespasmo asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tanto bronquitis crónica como enfisema. Se emplean en inhalación para estos procesos. Debido a su carga eléctrica positiva, no penetra en la circulación sistémica ni en el SNC, lo que circunscribe sus efectos al sistema pulmonar. El *tiotropio* se administra una vez al día, lo cual constituye una ventaja importante sobre el *ipratropio*, que debe administrarse hasta cuatro veces al día. Ambos se usan por inhalación. En las figuras 5.6 y 5.7 se resumen las características importantes de los antagonistas muscarínicos.

D. Tropicamida y ciclopentolato

Estos fármacos se utilizan en soluciones oftálmicas y sus indicaciones son similares a las de la *atropina* (midriasis y cicloplejía). Tiene una acción más breve que la *atropina;* la *tropicamida* produce midriasis durante 6 h, y el *ciclopentolato*, durante 24 h.

E. Benztropina y trihexifenidilo

Estos fármacos son antimuscarínicos de acción central que se han usado por muchos años en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Con el advenimiento de otros medicamentos (como *levodopa/carbidopa*), han quedado relegados en gran medida. Sin embargo, *benztropina* y *trihexifenidilo* son útiles como coadyuvantes con otros antiparkinsonianos para tratar todos los tipos de síndromes parkinsonianos, incluidos los síntomas extrapiramidales inducidos por antipsicóticos. Estos fármacos pueden ser útiles en pacientes geriátricos que no toleran los estimulantes.

F. Darifenacina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, tolterodina y cloruro de trospio

Estos fármacos atropináceos sintéticos se usan para tratar la enfermedad por hiperactividad vesical. Al bloquear receptores muscarínicos en la vejiga urinaria, reducen la presión intravesical, incrementan la capacidad de la vejiga y reducen la frecuencia de contracciones de este órgano. Entre los efectos secundarios de estos fármacos se incluyen xerostomía, estreñimiento y visión borrosa, lo cual limita su tolerabilidad si se usan de modo continuo. La *oxibutinina* está disponible

como sistema transdérmico (parche tópico), que es mejor tolerado porque causa menor xerostomía que las formulaciones orales, y es mejor aceptado por los pacientes. La eficacia global de estos antimuscarínicos es similar.

III. BLOQUEADORES GANGLIONARES

Los bloqueadores ganglionares actúan específicamente sobre los receptores nicotínicos de los ganglios neurovegetativos parasimpáticos y simpáticos. Algunos de ellos bloquean también los canales iónicos de los ganglios neurovegetativos. Estos fármacos no muestran selectividad por los ganglios parasimpáticos o simpáticos, y no son eficaces como antagonistas neuromusculares; bloquean todos los impulsos eferentes del sistema nervioso autónomo a nivel del receptor nicotínico. A excepción de la nicotina, el resto de los fármacos de esta clase son antagonistas competitivos no despolarizantes. Las respuestas observadas son complejas e impredecibles, lo que imposibilita las acciones selectivas, razón por la que el bloqueo ganglionar raras veces se utiliza terapéuticamente. Por ejemplo, el tono predominante en las arteriolas es simpático. En presencia de un bloqueador no despolarizante, el sistema acusa el máximo efecto, lo que ocasiona vasodilatación. El sistema nervioso parasimpático es el principal responsable del tono en muchos aparatos y sistemas (v. página 39). Así, la presencia de un bloqueador ganglionar también causará atonía de vejiga y tubo digestivo, cicloplejía, xerostomía y taquicardia. Sin embargo, estos fármacos son útiles en farmacología experimental.

Fármaco	Usos terapéuticos
Bloqueadores muscarínicos	
Trihexifenidilo *Benztropina*	● Tratamiento de la enfermedad de Parkinson
Darifenacina *Fesoterodina* *Oxibutinina* *Solifenacina* *Tolterodina* *Trospio*	● Tratamiento de la hiperactividad vesical
Ciclopentolato *Tropicamida* *Atropina**	● En oftalmología, para inducir midriasis y cicloplejía antes de la refracción
*Atropina**	● Para tratar trastornos espásticos de vías digestivas y urinarias inferiores ● Para tratar intoxicación por fosfatos orgánicos ● Para suprimir las secreciones respiratorias antes de cirugía
Escopolamina	● En obstetricia, con *morfina* para inducir amnesia y sedación ● Para prevenir la cinetosis
Ipratropio	● Tratamiento de la EPOC
Bloqueadores ganglionares	
Nicotina	● Ninguno

Figura 5.7
Resumen de los antagonistas colinérgicos. *Contraindicado en el glaucoma de ángulo cerrado. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

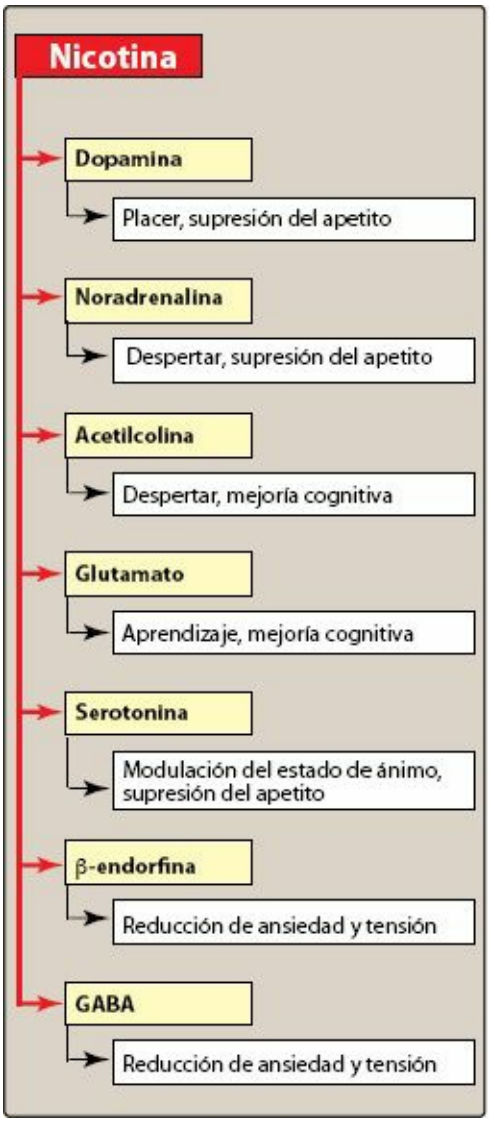


Figura 5.8
Efectos neuroquímicos de la nicotina. GABA, ácido γ-aminobutírico.

A. Nicotina

La *nicotina*, un componente del humo del tabaco, es un tóxico con muchas acciones indeseables. Carece de beneficios terapéuticos y es perjudicial para la salud. [Nota: la *nicotina* se presenta en forma de parches, caramelos, chicles y otros. Los parches se aplican sobre la piel; el fármaco se absorbe y es eficaz para reducir el ansia de fumar en las personas que de-sean abandonar el hábito.] Según la dosis, la *nicotina* despolariza los ganglios neurovegetativos, con estimulación inicial y luego parálisis de éstos. Los efectos estimulantes son complejos, debido a que la acción se produce al mismo tiempo sobre los ganglios simpáticos y parasimpáticos. Los efectos consisten en el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (por liberación del transmisor a partir de las terminaciones adrenérgicas y de la médula suprarrenal), así como del peristaltismo y las secreciones. A dosis más elevadas, cae la presión arterial por bloqueo ganglionar y cesa la actividad en el tracto GI y en la musculatura vesical. (V. pág. 124 para una exposición completa de la nicotina.)

B. Mecamilamina

La *mecamilamina* produce un bloqueo nicotínico competitivo de los ganglios. Ha sido sustituida por mejores fármacos con menos efectos secundarios.

IV. BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Estos fármacos bloquean la transmisión colinérgica entre las terminaciones nerviosas motoras y los receptores nicotínicos sobre la placa terminal neuromuscular de los músculos esqueléticos (v. fig. 5.2). Estos bloqueadores neuromusculares presentan una analogía estructural con la acetilcolina, y actúan como antagonistas (tipo no despolarizante) o agonistas (tipo despolarizante) a nivel de los receptores de la placa terminal de la unión neuromuscular. Los bloqueadores neuromusculares son clínicamente útiles durante la cirugía para producir una relajación muscular completa, sin necesidad de recurrir a dosis más elevadas de anestésicos para alcanzar una relajación muscular análoga. Estos fármacos son asimismo útiles para facilitar la intubación. Un segundo grupo de relajantes musculares, los relajantes centrales, se utilizan para controlar el tono muscular espástico. Estos fármacos incluyen el *diazepam*, que se une a los receptores del ácido γ-aminobutírico (GABA); el *dantroleno*, que actúa directamente sobre los músculos al interferir en la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplasmático, y el *baclofeno*, que actúa probablemente sobre los receptores de GABA en el SNC.

A. Bloqueadores no despolarizantes (competitivos)

El primer fármaco descubierto con capacidad para bloquear la unión neuromuscular fue el *curare*, que los nativos del Amazonas en América del Sur utilizaban para paralizar las piezas de caza. Finalmente, se purificó la *tubocurarina* y se introdujo en la práctica clínica a comienzos de la década de 1940. Aunque se considera que la *tubocurarina* es el prototipo de los fármacos de esta clase, debido a sus efectos adversos ha quedado en gran parte reemplazado por otros fármacos (v. fig. 5.11). Los bloqueadores neuromusculares han aumentado significativamente la seguridad de la anestesia, ya que ahora se necesita menos anestésico para producir la relajación muscular y esto permite que los pacientes se recuperen de un modo rápido y completo después de la cirugía. [Nota: las dosis altas de anestésicos pueden producir parálisis respiratoria y depresión cardíaca, y un tiempo más prolongado de recuperación posquirúrgica.] Los blo queadores neuromusculares no deben ser utilizados como sustituto de la escasa profundidad en la anestesia.

1. Mecanismo de acción

a. A dosis bajas: Los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes interactúan con los receptores nicotínicos para evitar la fijación de la acetilcolina (fig. 5.8). Estos fármacos impiden la despolarización de la membrana de la célula muscular e inhiben así la contracción muscular. Dado que compiten con la acetilcolina a nivel del receptor sin estimularlo, se les denomina bloqueadores competitivos. Su acción puede contrarrestarse aumentando la concentración de acetilcolina en la hendidura sináptica, por ejemplo mediante la administración de inhibidores de la colinesterasa como la *neostigmina*, la *piridostigmina* o el *edrofonio*. Los anestesistas emplean a menudo este método para reducir la duración del bloqueo neuromuscular.

b. A dosis altas: Los bloqueadores no despolarizantes pueden bloquear los canales iónicos de la placa terminal, lo que debilita la transmisión neuromuscular y reduce la capacidad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa para contrarrestar las acciones de los relajantes musculares no despolarizantes.

2. Acciones: No todos los músculos son igualmente sensibles a la acción de los bloqueadores competitivos. Los pequeños músculos faciales y oculares de contracción rápida son los más susceptibles y los que primero se paralizan, seguidos por los músculos de los dedos de la mano; después los músculos de las extremidades, del cuello y del tronco; a continuación, los músculos intercostales y, por último, el diafragma. Los fármacos que liberan histamina (p. ej., *tubocurarina*, *mivacurio* y *atracurio*) pueden provocar una caída de la presión arterial, rubefacción y

broncoconstricción.

3. **Usos terapéuticos:** Estos bloqueadores se utilizan terapéuticamente como fármacos coadyuvantes en la anestesia quirúrgica, para relajar la musculatura esquelética. También se emplean para facilitar la intubación y en la cirugía ortopédica (por ejemplo, en la fractura de ligamento y corrección de dislocación).

4. **Farmacocinética:** Todos los bloqueadores neuromusculares se inyectan por vía i.v., porque su absorción por v.o. es mínima. Poseen dos o más aminas cuaternarias en su voluminosa estructura en anillo, razón por la cual son ineficaces por v.o. Atraviesan muy escasamente las membranas y no penetran en las células ni cruzan la barrera hematoencefálica. Muchos de ellos no se metabolizan, y sus acciones finalizan por redistribución (fig. 5.10). Por ejemplo, la *tubocurarina*, el *pancuronio*, el *mivacurio*, la *metocurina* y el *doxacurio* se excretan sin cambios por la orina. El *atracurio* se degrada espontáneamente en el plasma por hidrólisis del éster. [Nota: el *atracurio* ha sido reemplazado por su isómero, el *cisatracurio*. El *atracurio* libera histamina y se metaboliza a laudanosina, que puede provocar convulsiones. El *cisatracurio*, que posee las mismas propiedades farmacocinéticas que el *atracurio*, tiene menos tendencia a producir estos efectos.] Los aminoesteroides (*vecuronio* y *rocuronio*) se desacetilan en el hígado, y su eliminación puede prolongarse en los pacientes con trastornos hepáticos. Estos fármacos se excretan también sin cambios por la bilis. La elección de un fármaco u otro dependerá de la necesidad de que la relajación muscular y la duración de la misma sean mayores o menores. El comienzo y la duración de la acción, así como otras características de los bloqueadores neuromusculares, se muestran en la figura 5.11.

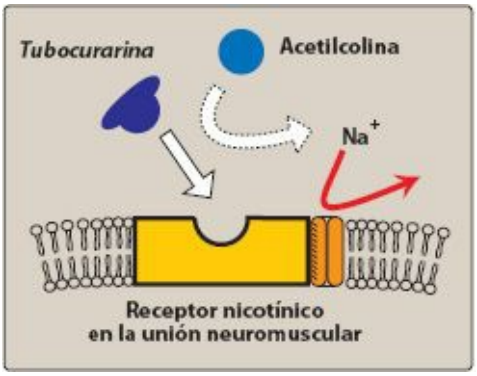


Figura 5.9
Mecanismo de acción de los bloqueantes neuromusculares competitivos.

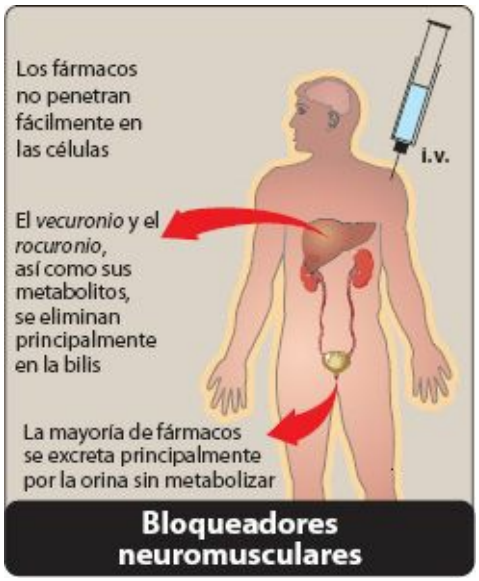


Figura 5.10
Farmacocinética de los bloqueadores neuromusculares.

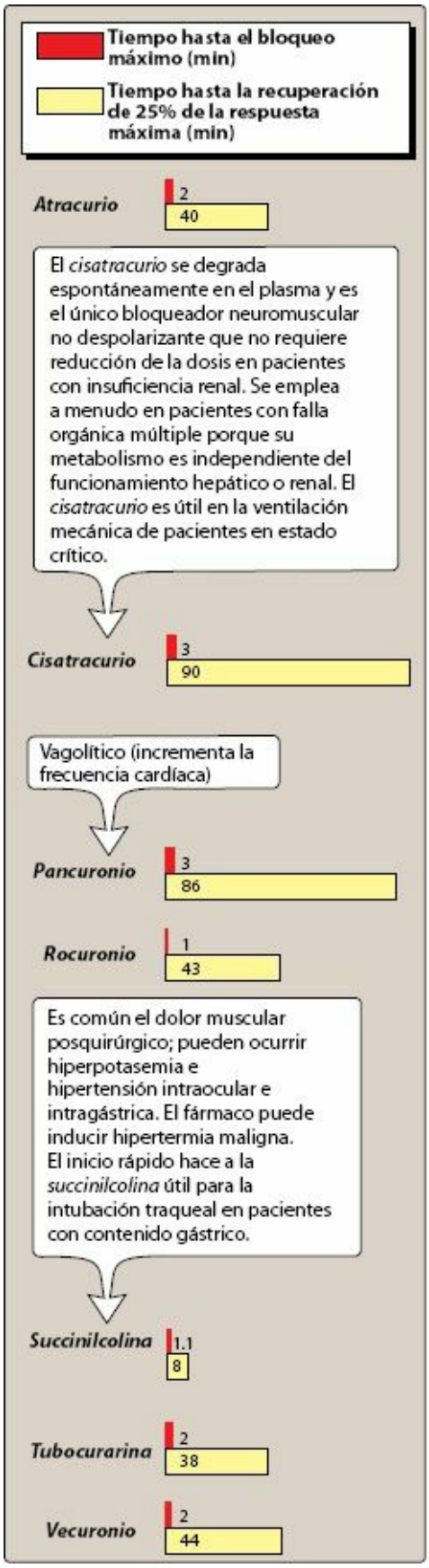


Figura 5.11
Comienzo y duración de la acción de los bloqueadores neuromusculares (columna central), con un resumen de las consideraciones terapéuticas.

5. **Efectos adversos:** En general, estos fármacos son inocuos, con mínimos efectos adversos. En la figura 5.11 se exponen los efectos adversos de los distintos bloqueadores neuromusculares.

6. Interacciones farmacológicas

a. Inhibidores de la colinesterasa: Los fármacos como la *neostigmina,* la *fisostigmina,* la *piridostigmina* y el *edrofonio* pueden contrarrestarla acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes pero, a dosis más altas, los inhibidores de la colinesterasapueden causar un bloqueo despolarizante por las elevadas concentraciones de acetilcolina en la membrana de la placa terminal. Si el bloqueador neuromuscular ha penetrado en el canal iónico, los inhibidores de la colinesterasa no son tan eficaces para combatir el bloqueo.

b. Hidrocarburos halogenados anestésicos: Los fármacos como el *halotano* actúan reforzando el bloqueo neuromuscular mediante una acción estabilizadora de la unión neuromuscular. Sensibilizan la unión neuromuscular frente a los efectos de los bloqueadores neuromusculares.

c. Antibióticos aminoglucósidos: Los fármacos como la *gentamicina* o la *tobramicina* inhiben la liberación de acetilcolina en los nervios colinérgicos porque compiten con los iones de calcio. Tienen una acción sinérgica con la *tubocurarina* y otros bloqueadores competitivos, con el consiguiente refuerzo del bloqueo.

d. Bloqueadores de los canales de calcio: Estos fármacos pueden aumentar el bloqueo neuromuscular producido por la *tubocurarina* y otros bloqueadores competitivos, así como por los bloqueadores despolarizantes.

B. Bloqueadores despolarizantes

Los bloqueadores despolarizantes actúan despolarizando la membrana plasmática de la fibra muscular, de modo similar a como actúa la ACh. Sin embargo, dichos fármacos son más resistentes a la degradación por AChE, y por tanto pueden despolarizar de modo más persistente las fibras musculares. La *succinilcolina* es el único miorrelajante despolarizante en uso en la actualidad.

1. Mecanismo de acción. La *succinilcolina,* un bloqueador neuromuscular despolarizante que se une al receptor nicotínico y actúa como la acetilcolina, despolarizando la unión neuromuscular (fig. 5.12). A diferencia de la acetilcolina, que es destruida instantáneamente por la acetilcolinesterasa, el fármaco despolarizante persiste a altas concentraciones en la hendidura sináptica y permanece fijado al receptor durante un período relativamente prolongado, con estimulación constante de éste. [Nota: la duración de acción de la *succinilcolina* depende de su difusión a partir de la placa terminal motora y de la hidrólisis por la colinesterasa plasmática.] El agente despolarizante abre el canal de sodio asociado a los receptores nicotínicos, y esto provoca la despolarización del receptor (fase I) y, finalmente, un temblor muscular (fasciculación) transitorio. Si prosigue la fijación del fármaco despolarizante, el receptor es incapaz de seguir transmitiendo los impulsos. Al cabo de un cierto tiempo, la despolarización continuada va siendo sustituida por una repolarización gradual a medida que el canal de sodio se cierra o bloquea, esto ocasiona una resistencia a la despolarización (fase II) asociada a la parálisis flácida.

2. Acciones: La secuencia de la parálisis puede ser ligeramente diferente, pero, al igual que ocurre con los bloqueadores competitivos, los músculos respiratorios son los últimos en paralizarse. La *succinilcolina* produce inicialmente una fasciculación muscular de corta duración, seguida pocos minutos después de parálisis. El fármaco no produce bloqueo ganglionar, excepto a dosis altas, pero sí cierta liberación de histamina. [Nota: la administración de una pequeña dosis de bloqueador neuromuscular no despolarizante antes de la succinilcolina ayuda a prevenir las fasciculaciones, que causan dolorimiento muscular.] Normalmente, la acción de la *succinilcolina* tiene una duración

muy breve porque se disocia rápidamente por la acción de la colinesterasa plasmática. Sin embargo, la *succinilcolina* que llega a la unión neuromuscular no es metabolizado por la acetilcolinesterasa, y esto permite su unión a los receptores nicotínicos; para su metabolización es necesaria la redistribución en el plasma (los beneficios terapéuticos duran sólo unos pocos minutos). [Nota: las variantes genéticas con concentraciones plasmáticas de colinesterasa bajas o nulas dan lugar a una parálisis neuromuscular prolongada.]

3. **Usos terapéuticos:** Debido al comienzo rápido de su acción y a la brevedad de ésta, la *succinilcolina* es útil cuando se requiere una intubación endotraqueal rápida durante la inducción anestésica (una acción rápida es esencial para evitar la aspiración del contenido gástrico durante la intubación). También se emplea en el tratamiento con electrochoque.

4. **Farmacocinética:** La *succinilcolina* se inyecta por vía i.v. La brevedad de su acción (varios minutos) se debe a su rápida redistribución e hidrólisis por la colinesterasa plasmática. Suele administrarse en infusión continua. Por ello, a veces se administra para mantener el efecto por más tiempo. Los efectos farmacológicos desaparecen pronto tras la suspensión.

5. **Efectos adversos**

   a. **Hipertermia:** Cuando se emplea *halotano* (v. pág. 139) como anestésico, la administración de *succinilcolina* produce en ocasiones una hipertermia maligna (con rigidez muscular e hiperpirexia) en las personas genéticamente predispuestas (v. fig. 5.11). El tratamiento consiste en enfriar rápidamente al paciente y administrarle *dantroleno*, que bloquea la liberación de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplasmático de las células musculares; esto reduce la producción de calor y relaja el tono muscular.

   b. **Apnea:** La administración de *succinilcolina* a un paciente con deficiencia genética de colinesterasa plasmática o con una forma atí-pica de la enzima puede ocasionar una apnea prolongada por parálisis diafragmática. La liberación rápida de potasio también puede contribuir a prolongar la apnea en pacientes con desequilibrios electrolíticos que reciben este fármaco. Los pacientes con desequilibrios electrolíticos que también reciben *digoxina* o diuréticos (como los que padecen de insuficiencia cardíaca congestiva) deben usar *succinilcolina* con cautela o no usarla.

   c. **Hiperpotasemia:** La *succinilcolina* aumenta la liberación de potasio de los depósitos intracelulares, lo que puede ser especialmente peligroso en pacientes quemados o con lesiones hísticas masivas, que experimentan una rápida salida del potasio de las células.

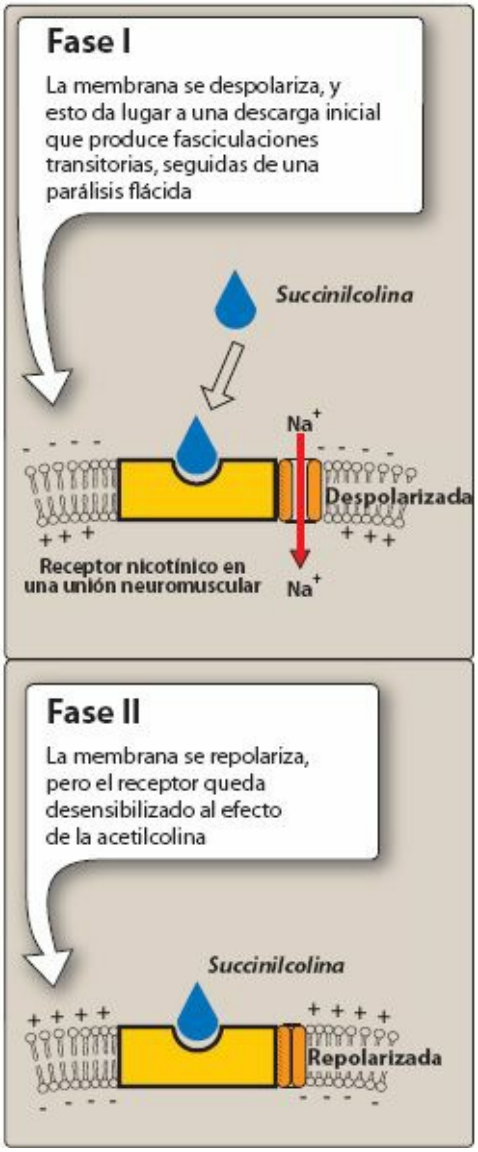


Figura 5.12
Mecanismo de acción de los bloqueadores neuromusculares despolarizantes.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta:

5.1 A un hombre de 75 años exfumador que presenta broncoespasmos ocasionales se le diagnostica una enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Cuál de los siguientes tratamientos sería eficaz en este paciente?

A. Ipratropio en aerosol.

B. Parches de escopolamina.

C. Mecamilamina.

D. Oxígeno.

E. Nicotina.

Respuesta correcta = A. Es el fármaco de elección, sobre todo en un paciente que no puede tolerar un agonista adrenérgico que dilataría los bronquiolos. El principal efecto de la escopolamina es atropínico, y es el fármaco más eficaz para la cinetosis. La mecanilamina es un bloqueador ganglionar completamente inapropiado en esta situación. El oxígeno mejoraría la aireación, pero no dilataría la musculatura bronquial. La nicotina exacerbaría el trastorno.

5.2 ¿Cuál de los fármacos siguientes puede precipitar un ataque de glaucoma de ángulo abierto si se instila en el ojo?

A. Fisostigmina.

B. Atropina.

C. Pilocarpina.

D. Ecotiopato.

E. Tropicamida.

Respuesta correcta = B. El efecto midriático de la atropina puede ocasionar un estrechamiento del canal de Schlemm y el consiguiente aumento de la presión intraocular. Los demás causan miosis. La tropicamida produce midriasis sin incrementar la presión intraocular, debido a su efecto más corto.

5.3 Se ha observado que la apnea prolongada que se produce a veces en pacientes quirúrgicos cuando se em-plea *succinilcolina* como relajante muscular, es debida a:

A. atonía urinaria.

B. disminución de las concentraciones plasmáticas de colinesterasa.

C. una mutación de la acetilcolinesterasa.

D. una mutación del receptor nicotínico en la unión neuromuscular.

E. reacción liberadora de histamina débil.

Respuesta correcta = B. Estos pacientes tienen un déficit genético de colinesterasa plasmática inespecífica, que es necesaria para que finalice la acción de la *succinilcolina*. Las otras opciones no producirían apnea.

5.4 Un granjero de 50 años llega al servicio de urgencias. Lo hallaron inconsciente en su huerto y desde entonces no ha recuperado la conciencia. La frecuencia cardíaca es de 45, y la presión arterial, de 80/40 mmHg. Presenta abundante sudoración y sialorrea. ¿Cuál de los siguientes tratamientos es el indicado?

A. Fisostigmina.

B. Norepinefrina.

C. Trimetafán.

D. Atropina.

E. Edrofonio.

Respuesta correcta = D. El paciente presenta signos de estimulación colinérgica. Dado que es granjero, la intoxicación por insecticidas es un diagnóstico probable. Así pues, está indicado administrar atropina i.v. o i.m. para contrarrestar los síntomas muscarínicos. La fisostigmina y el edrofonio son inhibidores de la colinesterasa y exacerbarían el problema. La norepinefrina no sería eficaz para combatir la estimulación colinérgica. El trimetafán empeoraría también el problema porque es un bloqueador ganglionar.

5.5 Los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes se asocian con todo lo siguiente, excepto:

A. activación inicial del receptor de ACh y despolarización de la placa motora terminal.

B. los efectos son revertidos por los inhibidores de acetilcolinesterasa.

C. tienen efecto intermedio a prolongado.

D. se unen al receptor de ACh pero no lo activan.

E. la mayoría tienen efectos cardiovasculares mínimos.

Respuesta correcta = A. La activación del receptor de ACh se atribuye a agentes despolarizantes (*succinilcolina*). B, C y D son válidas para agentes no despolarizantes. El pancuronio puede causar taquicardia e hipertensión; rocuronio y vecuronio tienen perfiles de seguridad cardiovascular favorables.

Agonistas adrenérgicos 6

I. ANTECEDENTES

Los fármacos adrenérgicos actúan sobre los receptores que son estimulados por la norepinefrina o la *epinofrina*. Algunos fármacos adrenérgicos actúan directamente sobre el receptor adrenérgico (adrenorreceptor) y lo activan; se denominan simpaticomiméticos. Otros, que se tratarán en el capítulo 7, bloquean la acción de los neurotransmisores sobre los receptores (simpaticolíticos). Finalmente, otros fármacos influyen en la función adrenérgica al impedir la liberación de noradrenalina a partir de las neuronas adrenérgicas. En el presente capítulo se describen los fármacos que estimulan directa o indirectamente los adrenorreceptores (fig. 6.1).

II. LA NEURONA ADRENÉRGICA

Las neuronas adrenérgicas liberan noradrenalina como neurotransmisor primario. Estas neuronas se hallan en el sistema nervioso central (SNC) y también en el sistema nervioso simpático, donde sirven de unión entre los ganglios y los órganos efectores. Las neuronas adrenérgicas y los receptores, localizados presinápticamente en la neurona o postsinápticamente en el órgano efector, son los lugares de acción de los fármacos adrenérgicos (fig. 6.2).

A. Neurotransmisión en las neuronas adrenérgicas

La neurotransmisión en las neuronas adrenérgicas es muy semejante a la descrita para las neuronas colinérgicas (v. pág. 47), excepto que el neurotransmisor es la noradrenalina, en lugar de la acetilcolina. La neurotransmisión tiene lugar en numerosos engrosamientos, a modo de cuentas, denominados varicosidades. El proceso comprende cuatro pasos: síntesis, almacenamiento, liberación y unión de la noradrenalina al receptor. Después se elimina el neurotransmisor de la hendidura sináptica (fig. 6.3).

1. **Síntesis de noradrenalina:** La tirosina se transporta al interior del axoplasma de la neurona adrenérgica mediante un transportador, unido al Na^+, y allí se hidroliza a dihidroxifenilalanina (DOPA) por la acción de la tirosina hidroxilasa.[1] Este paso es el que limita el ritmo de formación de la noradrenalina. La DOPA se descarboxila luego por la acción de la dopa descarboxilasa (descarboxilasa de los L-aminoácidos aromáticos) para formar *dopamina* en el citoplasma de la neurona presináptica.



Figura 6.1
Resumen de los agonistas adrenérgicos. Los agentes marcados con un asterisco (*) son catecolaminas.

[1]Véase capítulo 21 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para consultar la síntesis de DOPA.

2. **Almacenamiento de la noradrenalina en vesículas:** La *dopamina* se transporta luego a las vesículas sinápticas mediante un sistema transportador de aminas, que también interviene en la recaptación de la noradrenalina preformada. Este sistema transportador se bloquea por la *reserpina* (v. pág. 96). La *dopamina* se hidroxila por la enzima dopamina β-hidroxilasa, para formar noradrenalina. [Nota: las vesículas sinápticas contienen *dopamina* o noradrenalina, además de trifosfato de adenosina (ATP), β-hidroxilasa y otros cotransmisores.] En la médula suprarrenal, la noradrenalina se metila para dar *adrenalina*, y ambas se almacenan en las células cromafines. Al estimularse la médula suprarrenal, se libera directamente a la circulación un 80% de *adrenalina* y un 20% de noradrenalina, aproximadamente.

3. **Liberación de noradrenalina:** Cuando llega un potencial de acción a la unión nerviosa, se desencadena la entrada de iones de calcio desde el líquido extracelular al citoplasma de la neurona. Este aumento de calcio da lugar a que las vesículas intraneuronales se fusionen con la membrana celular y expulsen su contenido (exocitosis) hacia la sinapsis. Esta liberación queda bloqueada por la acción de fármacos como la *guanetidina* (v. pág. 96).

4. **Unión al receptor α:** La noradrenalina liberada desde las vesículas sinápticas se difunde a través de la hendidura sináptica y se une a los receptores postsinápticos sobre el órgano efector, o bien a los receptores presinápticos sobre la terminación nerviosa. Cuando los receptores de la membrana reconocen a la noradrenalina, se desencadena una cascada de fenómenos en el interior de la célula, con la formación de segundos mensajeros intracelulares que actúan como

vínculos (transductores) de la comunicación entre el neurotransmisor y la acción generada dentro de la célula efectora. Para transducir la señal en un efecto, los receptores adrenérgicos utilizan el sistema del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) como segundo mensajero,[2] o el ciclo del fosfatidilinositol.[3] La norepinefrina también se une a receptores presinápticos que modulan la liberación del neurotransmisor.

5. **Eliminación de la noradrenalina:** La noradrenalina puede tener los siguientes destinos: *1)* difundir fuera del espacio sináptico y llegar a la circulación general; *2)* ser metabolizada en derivados *O*-metilados por la acción de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) asociada a la membrana celular postsináptica en el espacio sináptico, o *3)* ser recapturada por un sistema de captación que bombea la noradrenalina de nuevo hacia la neurona. En la captación por parte de la membrana neuronal interviene una ATPasa activada por sodio/potasio, cuya acción puede ser inhibida por antidepresivos tricíclicos como la *imipramina*, o por la *cocaína* (v. fig.6.3). La captación de noradrenalina por la neurona presináptica es el mecanismo principal por el que finalizan los efectos de la noradrenalina.

6. **Posibles destinos de la noradrenalina recapturada:** Una vez que la noradrenalina penetra de nuevo en el citoplasma de la neurona adrenérgica, puede ser captada hacia el interior de las vesículas adrenérgicas a través del sistema transportador de aminas y reteniéndose para su liberación tras otro potencial de acción, o bien puede permanecer almacenada y protegida. Alternativamente, la noradrenalina puede ser oxidada por la monoaminooxidasa (MAO) presente en las mitocondrias neuronales. Los productos inactivos procedentes del meta-bolismo de la noradrenalina se excretan en la orina en forma de ácido vanililmandélico, metanefrina y normetanefrina.

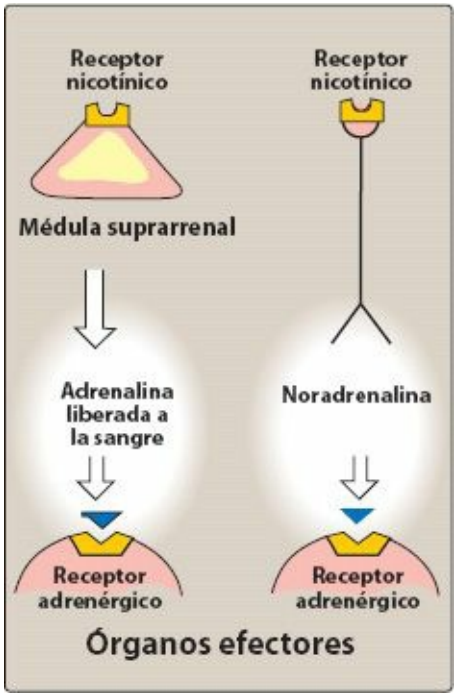


Figura 6.2
Lugares de acción de los agonistas adrenérgicos.

[2]Véase capítulo 8 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para consultar el funcionamiento del sistema del AMP cíclico como segundo mensajero.

[3]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para consultar el ciclo del fosfatidilinositol.

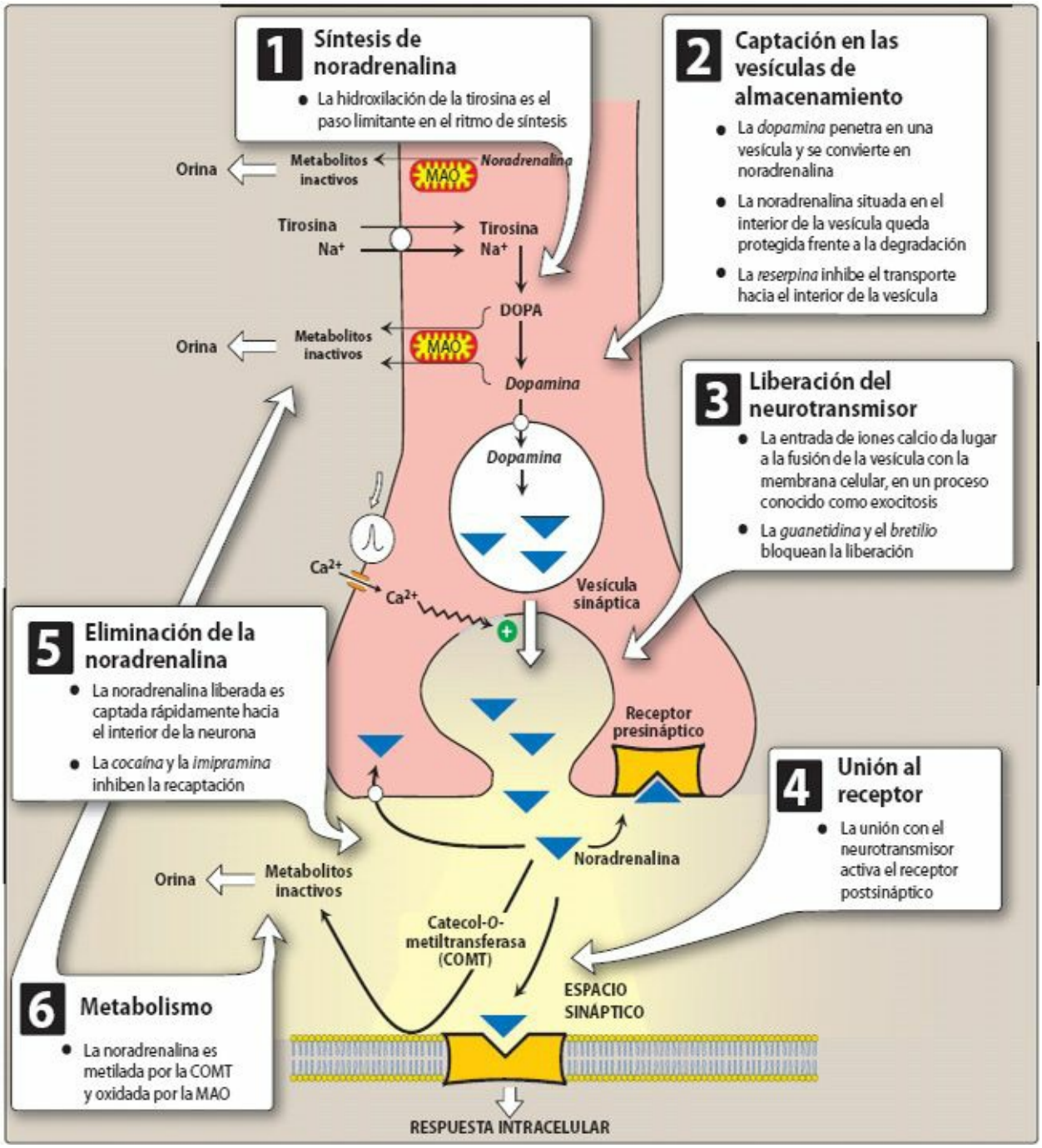


Figura 6.3
Síntesis y liberación de noradrenalina desde la neurona adrenérgica. MAO, monoaminooxidasa.

B. Receptores adrenérgicos (adrenorreceptores)

En el sistema nervioso simpático pueden distinguirse farmacológicamente varias clases de adrenorreceptores. Inicialmente se identificaron dos familias de receptores, designados como α y β, basándose en sus respuestas a los agonistas adrenérgicos *epinefrina,* norepinefrina e *isoproterenol*. El uso de bloqueadores específicos y la clonación génica han revelado las identidades moleculares de diversos subtipos de receptores. Estas proteínas pertenecen a una familia multigénica, y las alteraciones en su estructura primaria influyen en su afinidad por los distintos fármacos.

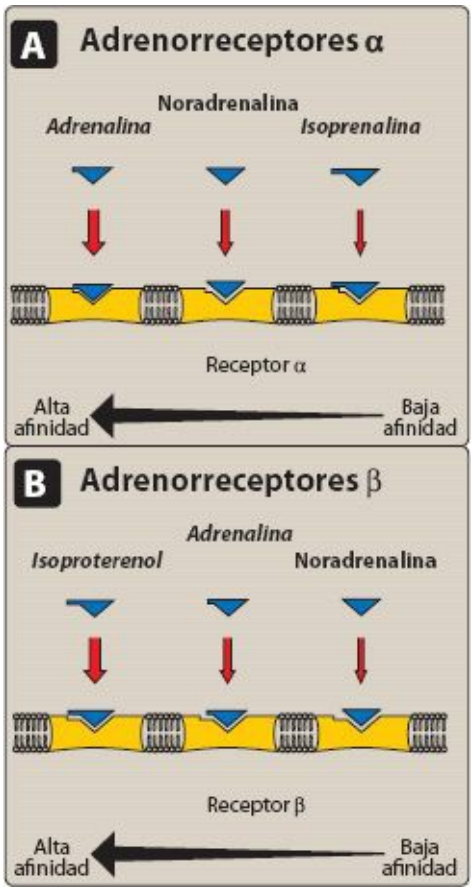


Figura 6.4 Tipos de receptores adrenérgicos.

1. **Receptores α_1 y α_2:** Los adrenorreceptores α presentan una débil respuesta al agonista sintético *isoprenalina*, pero responden a las catecolaminas naturales *adrenalina* y noradrenalina (fig. 6.4). Para los receptores α, el orden de potencia es: *adrenalina* ≥ noradrenalina >> *isoprenalina*. Los adrenorreceptores α se dividen en dos subgrupos, α_1 y α_2, según sus afinidades respectivas por los agonistas α y los bloqueadores. Por ejemplo, los receptores α_1 tienen mayor afinidad para la *fenilefrina* que los receptores α_2. En cambio, el fármaco *clonidina* se une selectivamente a los receptores α_2 y ejerce un efecto menor sobre los receptores α_1.

   a. **Receptores α_1.** Estos receptores están presentes en la membrana postsináptica de los órganos efectores y son mediadores en muchos de los efectos clásicos, denominados originalmente α-adrenérgicos, como la contracción del músculo liso. La activación de los receptores α_1 inicia una serie de reacciones derivadas de la activación de la fosfolipasa C por una proteína G, lo que da lugar a la producción de 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG) a partir del fosfatidilinositol. El IP_3 inicia la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplasmático hacia el citosol, y el DAG activa otras proteínas en el interior de la célula (fig. 6.5).

   b. **Receptores α_2.** Estos receptores, localizados ante todo sobre las terminaciones nerviosas presinápticas y en otras células, como las células β pancreáticas, así como en ciertas células del músculo liso vascular, controlan el neuromediador adrenérgico y la liberación de insulina, respectivamente. Cuando se estimula un nervio adrenérgico simpático, la noradrenalina liberada atraviesa la hendidura sináptica e interactúa con los receptores α_1. Una parte de la noradrenalina liberada recircula y reacciona con los receptores α_2 sobre la membrana neuronal (v. fig. 6.5). La estimulación del receptor α_2 supone un mecanismo de

retroalimentación negativa e inhibe la liberación en curso de la noradrenalina en la neurona adrenérgica estimulada. Esta acción inhibidora disminuye la posterior liberación a partir de la neurona adrenérgica y actúa como mecanismo de modulación local para reducir la producción del neuromediador simpático cuando la actividad simpática es elevada. [Nota: en este caso, los receptores actúan como autorreceptores inhibidores.] También se hallan receptores α_2 en las neuronas parasimpáticas presinápticas. La noradrenalina liberada por una neurona simpática presináptica puede difundir hacia estos receptores e interactuar con ellos, lo que inhibe la liberación de acetilcolina. [Nota: en estos casos, los receptores α_2 se comportan como heterorreceptores inhibidores.] Este es otro mecanismo modulador local para controlar la actividad autónoma en una determinada área. A diferencia de los receptores α_1, los efectos de la unión con los receptores α_2 están mediados por una inhibición de la adenilato ciclasa y por una caída en la concentración de AMPc intracelular.

c. Otras subdivisiones. Los receptores α_1 y α_2 se dividen a su vez en α_{1A}, α_{1B}, α_{1C} y α_{1D}, y en α_{2A}, α_{2B}, α_{2C} y α_{2D}. Esta clasificación ampliada es necesaria para comprender la selectividad de algunos fármacos. Por ejemplo, la *tamsulosina* es un antagonista α_{1A} selectivo que se utiliza para tratar la hiperplasia prostática benigna. El fármaco es clínicamente útil porque actúa sobre los receptores α_{1A}, que se hallan principalmente en el tracto urinario y la próstata.

2. **Receptores β:** Los receptores β presentan una serie de respuestas diferentes de las propias de los receptores α. Se caracterizan por una potente respuesta a la *isoprenalina* y una menor sensibilidad por la *adrenalina* y noradrenalina (v. fig. 6.4). El orden de potencia de los receptores β es: *isoprenalina* > *adrenalina* > noradrenalina. Los adrenorreceptores β se dividen en tres subgrupos principales, β_1, β_2 y β_3, según sus afinidades por los agonistas y antagonistas adrenérgicos, aunque se han identificado otros varios por clonación genética. [Nota: se sabe que los receptores β_3 intervienen en la lipólisis, pero se desconoce su papel en otras reacciones específicas.] Los receptores β_1 tienen aproximadamente la misma afinidad por la *adrenalina* y la noradrenalina, mientras que los receptores β_2 presentan mayor afinidad por la *adrenalina* que por la noradrenalina. Por lo tanto, los tejidos con predominio de receptores β_2 (como los vasos del músculo esquelético) responden especialmente a los efectos hormonales de la *adrenalina* circulante, liberada por la médula suprarrenal. La unión de un neurotransmisor con cualquiera de estos tres receptores β activa la adenilato ciclasa y, por lo tanto, aumenta la concentración de AMPc en el interior de la célula.

3. **Distribución de los receptores:** En los órganos y tejidos inervados adrenérgicamente suele predominar un tipo de receptor. Por ejemplo, tejidos como los vasos de la musculatura esquelética tienen receptores α_1 y β_2, pero predominan estos últimos. Otros tejidos pueden tener un solo tipo de receptor sin que haya un número significativo de otros receptores adrenérgicos. Por ejemplo, el corazón contiene predominantemente receptores β_1.

4. **Respuestas características mediadas por los adrenorreceptores:** Resulta útil organizar las respuestas fisiológicas a la estimulación adrenérgica según el tipo de receptor, debido a que muchos fármacos estimulan o bloquean preferentemente un determinado tipo. En la figura 6.6 se resumen los efectos más destacados mediados por los adrenorreceptores. Como norma general, la estimulación de los receptores α_1 da lugar característicamente a vasoconstricción (especialmente en la piel y en las vísceras abdominales) y aumento de la resistencia periférica

total y de la presión arterial. En cambio, la estimulación de los receptores β_1 produce de forma característica la estimulación cardíaca, mientras que la estimulación de los receptores β_2 produce vasodilatación (en los lechos vasculares del músculo esquelético) y relajación bronquiolar.

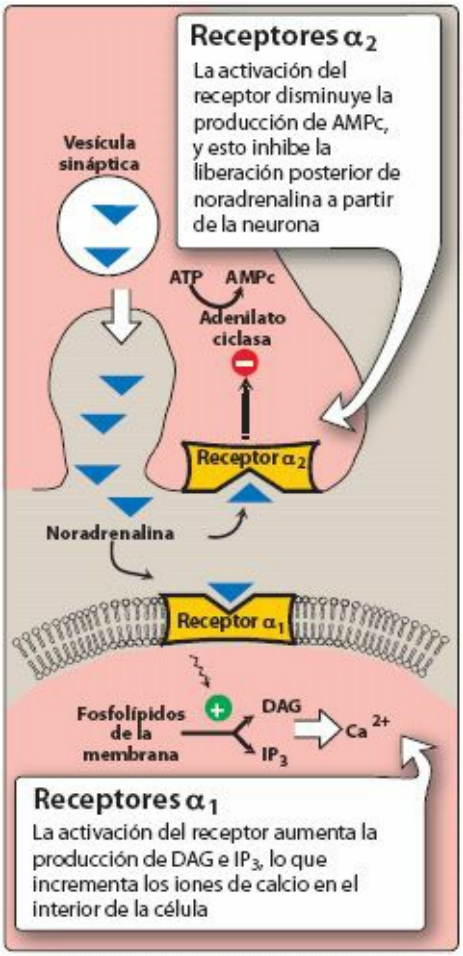


Figura 6.5
Los segundos mensajeros median los efectos de los receptores α. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol.

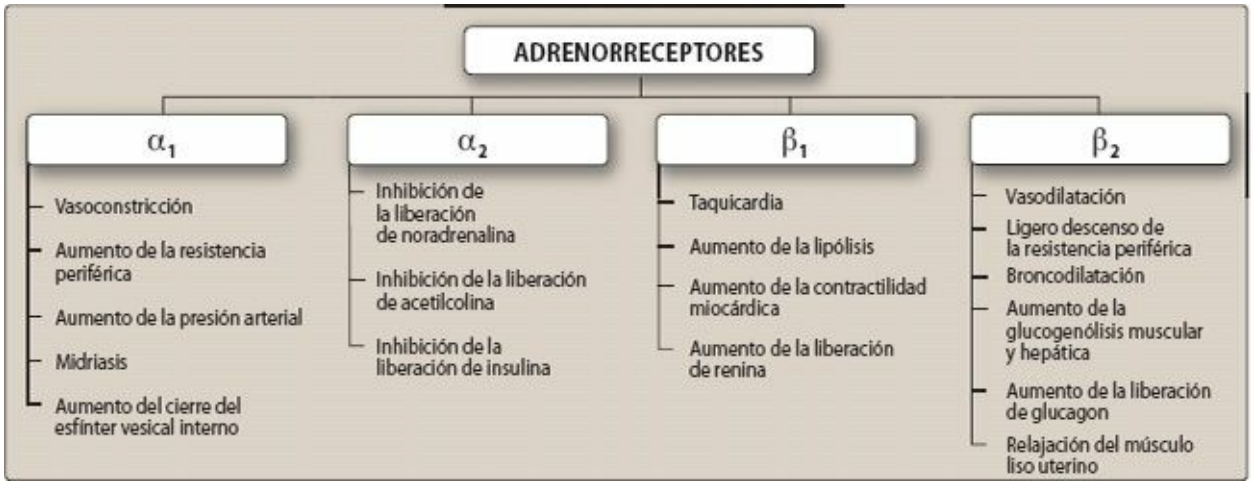


Figura 6.6
Principales efectos mediados por los adrenorreceptores α y β.

5. **Desensibilización de los receptores:** La exposición prolongada a las catecolaminas disminuye la respuesta de estos receptores, fenómeno conocido como desensibilización. Se han sugerido tres mecanismos para explicarlo: *1)* secuestro de los receptores, de modo que dejan de estar disponibles para interaccionar con el ligando; *2)* regulación a la baja, es decir, desaparición de los receptores por destrucción o disminución de su síntesis, y *3)* incapacidad para unirse con la proteína G, debido a que el receptor ha sido fosforilado en el compartimento citoplasmático, ya sea por la proteincinasa A o por la cinasa del receptor β-adrenérgico.

III. CARACTERÍSTICAS DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS

La mayoría de los fármacos adrenérgicos son derivados de la β-feniletilamina (fig. 6.7). Las sustituciones en el anillo de benceno o en las cadenas laterales de etilamina producen una gran variedad de compuestos con diversas capacidades para diferenciar entre los receptores α y β y para penetrar en el SNC. Dos importantes características estructurales de estos fármacos son el número y la localización de las sustituciones OH en el anillo bencénico, así como la naturaleza del radical en el nitrógeno amino.

A. Catecolaminas

Las aminas simpaticomiméticas que contienen un grupo 3,4-dihidroxibenceno (como adrenalina [*epinefrina*], noradrenalina [norepinefrina], *isoprenalina* y *dopamina*) se denominan catecolaminas. Estos compuestos poseen las siguientes propiedades:

1. **Alta potencia:** Los fármacos que poseen el anillo catecol (con grupos –OH en las posiciones 3 y 4 del anillo bencénico) son los que muestran la potencia más elevada para activar directamente los receptores α o β.

2. **Rápida inactivación:** Las catecolaminas no sólo son metabolizadas postsinápticamente por la COMT e intraneuronalmente por la MAO, sino que también se metabolizan en otros tejidos. Así, por ejemplo, la COMT y la MAO se hallan en la pared intestinal, y esta última también en el hígado. Por lo tanto, el período de acción de las catecolaminas es muy breve tras su administración parenteral, y son ineficaces oral-mente porque quedan inactivadas.

3. **Escasa penetración en el SNC:** Las catecolaminas son fármacos polares y, por lo tanto, no llegan fácilmente al SNC. Sin embargo, la mayoría tiene una cierta acción sobre el SNC que explica sus efectos clínicos (ansiedad, temblor y cefalea).

B. Fármacos no catecolamínicos

Los compuestos que carecen de los grupos hidroxilo y catecol tienen una semivida más prolongada, ya que no son inactivados por la COMT. Este grupo comprende: *fenilefrina, efedrina* y *anfetamina.* La *fenilefrina,* un aná-logo de la *epinefrina,* posee sólo un grupo –OH en la posición 3 del anillo bencénico, mientras que la *efedrina* carece de hidroxilos en el anillo pero presenta una sustitución metilo en el carbono α. Estos compuestos constituyen un sustrato poco apto para la MAO. Debido a ello, su acción es más prolongada, ya que la MAO es importante para la acción antióxica. La alta liposolubilidad de muchos de los fármacos no catecolamínicos (por la ausencia de grupos polares hidroxilo) les permite un mayor acceso al SNC. [Nota: la *efedrina* y la *anfetamina* pueden actuar indirectamente por liberación de catecolaminas almacenadas.]

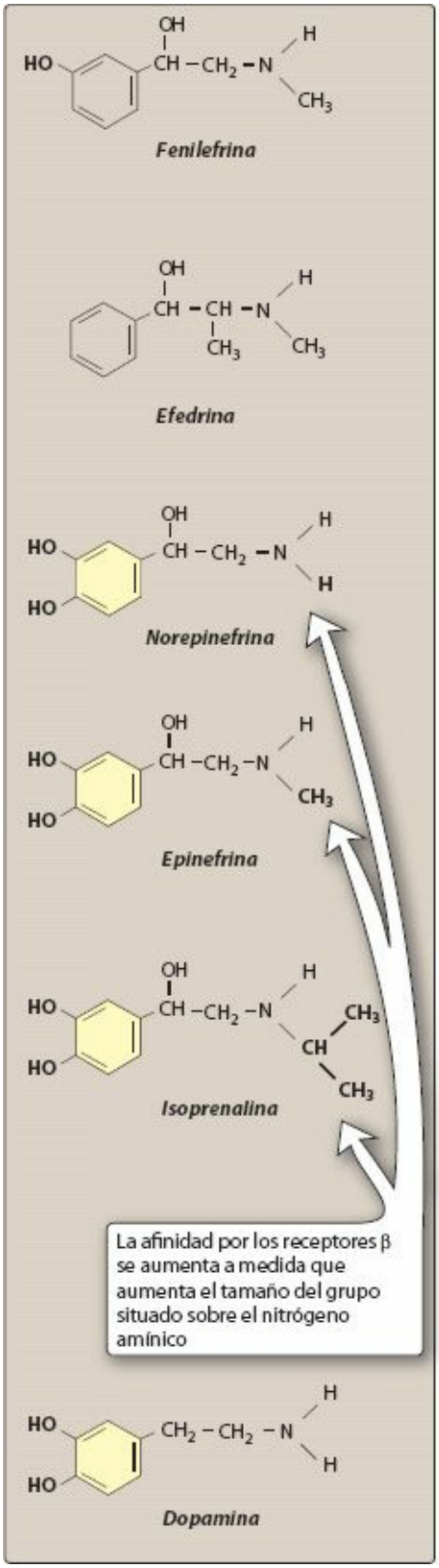


Figura 6.7
Estructuras de varios agonistas adrenérgicos importantes. Los fármacos que contienen el anillo catecol se muestran en amarillo.

C. Sustituciones en el nitrógeno amínico

La naturaleza y el tamaño del radical en el nitrógeno amínico son importantes para determinar la selectividad β del agonista adrenérgico. Por ejemplo, la *epinefrina*, con un grupo $–CH_3$ en el nitrógeno amínico, es más potente sobre los receptores β que la norepinefrina, que tiene una amina

sin sustituir. De modo similar, la *isoprenalina*, con un grupo isopropilo $–CH(CH_3)_2$ en el nitrógeno amínico (v. fig. 6.7), es un potente agonista β y tiene escasa actividad α (v. fig. 6.4).

D. Mecanismo de acción de los agonistas adrenérgicos

1. **Agonistas de acción directa:** Estos fármacos actúan directamente sobre los receptores α o β, con efectos similares a los de la estimulación de los nervios simpáticos o la liberación de la hormona *adrenalina* de la médula suprarrenal (fig. 6.8). Como ejemplos de agonistas de acción directa se incluyen: *epinefrina*, norepinefrina, *isoprenalina* y *fenilefrina.*
2. **Agonistas de acción indirecta:** Estos agonistas, como la *anfetamina*, la cocaína y la tiramina, pueden bloquear la captación de noradrenalina (bloqueadores de la captura) o ser captados en la neurona presináptica y provocar la liberación de noradrenalina a partir de los depósitos citoplásmicos o vesículas de la neurona adrenérgica (v. fig. 6.8). Al igual que ocurre con la estimulación neuronal, la noradrenalina atraviesa luego la sinapsis y se une a los receptores α o β. Como ejemplos de bloqueadores de la captura y de sustancias que causan la liberación de noradrenalina, cabe citar la *cocaína* y las anfetaminas, respectivamente.
3. **Agonistas de acción mixta:** Algunos agonistas, como la *efedrina*, la *pseudoefedrina* y el *metaraminol*, tienen la capacidad de estimular directamente los adrenorreceptores y, al mismo tiempo, de liberar noradrenalina a partir de la neurona adrenérgica (v. fig. 6.8).

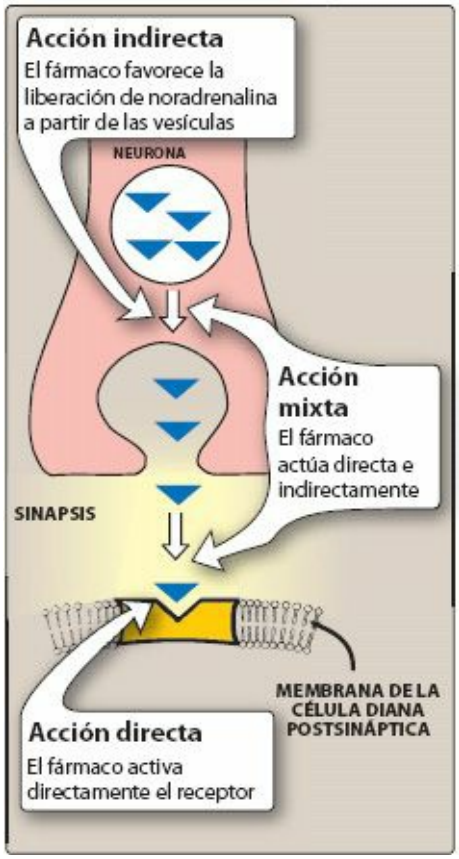


Figura 6.8
Lugares de acción de los agonistas de acción directa, indirecta y mixta.

IV. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN DIRECTA

Los agonistas de acción directa se unen a los receptores adrenérgicos sin interactuar con la neurona presináptica. El receptor activado inicia la síntesis de segundos mensajeros y las subsiguientes señales

intracelulares. Este grupo de fármacos tiene una amplia aplicación clínica.

A. Epinefrina (adrenalina)

La *epinefrina* es una de las cuatro catecolaminas (*epinefrina*, norepinefrina, *dopamina* y *dobutamina*) que se utilizan habitualmente en terapéutica. Las tres primeras se encuentran de modo natural en el organismo como neurotransmisores; la última es un compuesto sintético. La *adrenalina* se sintetiza en la médula suprarrenal a partir de la tirosina y se libera en el torrente circulatorio junto a pequeñas cantidades de noradrenalina. La *epinefrina* interactúa con los receptores α y β. A dosis bajas predominan los efectos β sobre el sistema vascular (vasodilatación); a dosis altas son más potentes los efectos α (vasoconstricción).

1. Acciones

a. Cardiovascular: Las principales acciones de la *epinefrina* se ejercen sobre el sistema cardiovascular. La *epinefrina* favorece la contractilidad del miocardio (inotropismo positivo: acción β_1) y aumenta su ritmo de contracción (cronotropismo positivo: acción β_1). Por lo tanto, aumenta el gasto cardíaco. Al producirse estos efectos, aumentan las demandas de oxígeno del miocardio. La *epinefrina* contrae las arteriolas de la piel, de las mucosas y de las vísceras (efectos α) y dilata los vasos aferentes al hígado y a los músculos esqueléticos (efectos β_2). También disminuye el flujo renal. Por lo tanto, el efecto acumulativo es un aumento de la presión arterial sistólica unido a un ligero descenso de la presión diastólica (fig. 6.9).

b. Respiratoria: La *epinefrina* da lugar a una intensa broncodilatación por su acción directa sobre el músculo liso bronquial (acción β_2). Este efecto alivia la broncoconstricción alérgica o inducida por la histamina. En caso de choque anafiláctico, puede salvar la vida del paciente. En los individuos con una crisis asmática aguda, la *epinefrina* alivia rápidamente la disnea (dificultad respiratoria) y aumenta el volumen corriente (volumen de los gases inspirados y espirados). También inhibe la liberación de los mediadores alérgicos, como la histamina, a partir de los mastocitos.

c. Hiperglucemia: La *epinefrina* ejerce una acción hiperglucémica significativa gracias al aumento de la glucogenólisis hepática (efecto β_2) y a la liberación de glucagon (efecto β_2), así como por la reducción de la liberación de insulina (efecto α_2). Estas acciones están mediadas por el AMPc.

d. Lipólisis: La *epinefrina* inicia la lipólisis mediante su actividad agonista sobre los receptores β del tejido adiposo que, al ser estimulados, activan la adenilato ciclasa para aumentar la concentración de AMPc. Este último estimula una lipasa sensible a hormonas, que hidroliza los triacilgliceroles a ácidos grasos libres y glicerol.[4]

2. Biotransformaciones: La *epinefrina*, al igual que las otras catecolaminas, se metaboliza a través de dos vías enzimáticas: la MAO y la COMT, con la S-adenosilmetionina como cofactor (v. fig. 6.3). Los metabolitos finales que se encuentran en la orina son la metanefrina y el ácido vanililmandélico. [Nota: la orina contiene también normetanefrina, un producto del metabolismo de la norepinefrina.]

3. Usos terapéuticos

a. Broncoespasmo: La *epinefrina* es el fármaco de elección que se utiliza en el tratamiento

urgente de cualquier proceso respiratorio cuando el broncoespasmo reduce el intercambio respiratorio. En el tratamiento del asma aguda y del choque anafiláctico, la *epinefrina* es el fármaco de elección; al cabo de unos minutos de su administración subcutánea, mejora considerablemente el intercambio respiratorio, y puede repetirse la administración después de algunas horas. Sin embargo, actualmente, los agonistas β_2 selectivos, como el *salbutamol*, son de uso preferente para el tratamiento crónico del asma, ya que su acción es más prolongada y tienen un mínimo efecto cardioestimulador.

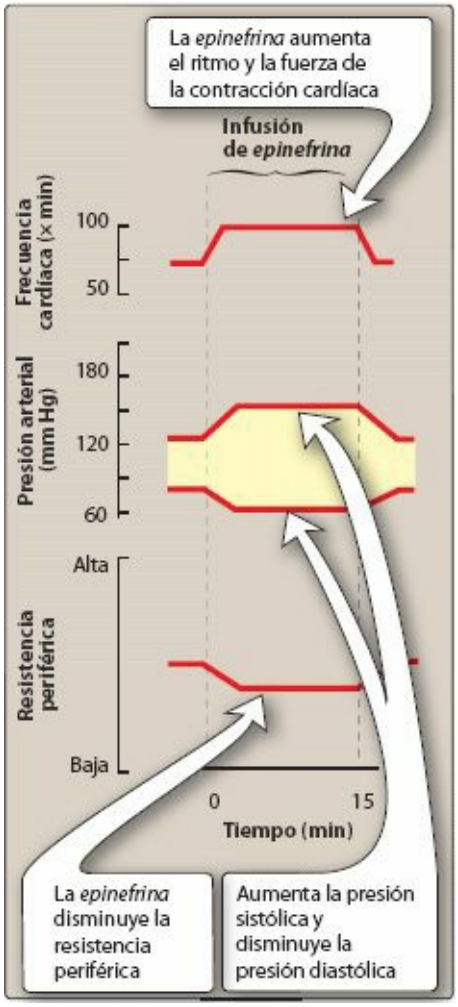


Figura 6.9
Efectos cardiovasculares de una infusión i.v. con dosis bajas de *epinefrina*.

[4]Véase capítulo 16 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para una descripción de la actividad de la lipasa con sensibilidad hormonal.

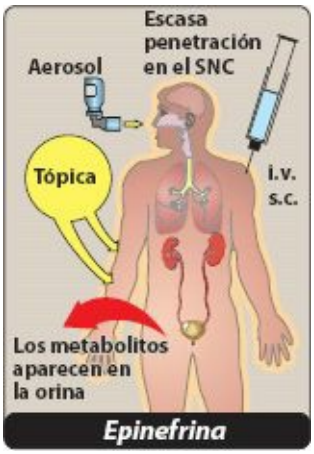


Figura 6.10
Farmacocinética de la *epinefrina*. SNC, sistema nervioso central

b. Choque anafiláctico: La *epinefrina* es el fármaco de elección para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I en respuesta a los alergenos.

c. Paro cardíaco: La *epinefrina* puede usarse para recuperar el ritmo cardíaco en los pacientes en paro, sea cual sea su causa.

d. Anestésicos: Las soluciones anestésicas locales contienen generalmente *epinefrina* al 1:100.000. El fármaco aumenta considerablemente la duración de la anestesia local por vasoconstricción en el lugar de la inyección, lo que permite que el anestésico permanezca en dicho lugar antes de ser absorbido a través de la circulación y metabolizado. También pueden emplearse tópicamente soluciones muy débiles de *epinefrina* (1:100.000) para producir vasoconstricción en las mucosas y controlar el rebosamiento de sangre capilar.

4. Farmacocinética: La *epinefrina* tiene una acción de comienzo rápido, pero su duración es breve (por su rápida degradación). En las situaciones de emergencia se administra por vía i.v. para conseguir una mayor rapidez de acción. También se puede administrar por vía s.c., o bien por sonda endotraqueal, en inhalación o tópicamente en el ojo (fig.6.10). La administración oral es ineficaz, debido a que la *epinefrina* y las demás catecolaminas son inactivadas por las enzimas intestinales. Por la orina sólo se excretan metabolitos.

5. Efectos adversos

a. Trastornos del SNC: La *epinefrina* puede ejercer efectos adversos sobre el SNC, como ansiedad, temor, tensión, cefalea y temblor.

b. Hemorragias: El fármaco puede inducir una hemorragia cerebral por aumento importante de la presión arterial.

c. Arritmias cardíacas: La *epinefrina* puede desencadenar arritmias, especialmente si el paciente está recibiendo digital.

d. Edema pulmonar: La *epinefrina* puede inducir un edema de pulmón.

6. Interacciones

a. Hipertiroidismo: La *epinefrina* puede aumentar sus acciones cardiovasculares en los pacientes con hipertiroidismo. Si es necesario administrarla a un paciente hipertiroideo, deben reducirse las dosis. El mecanismo de acción se explica porque en los vasos de estos individuos la producción de receptores adrenérgicos es mayor, lo que conduce a una

respuesta hipersensible.

b. Cocaína: En presencia de *cocaína*, la *epinefrina* provoca acciones cardiovasculares exacerbadas debido a la capacidad de la *cocaína* para impedir la recaptación de catecolaminas en la neurona adrenérgica; de este modo, la *epinefrina*, al igual que la norepinefrina, permanece en el lugar del receptor durante un tiempo más prolongado (v. fig. 6.3).

c. Diabetes: La *epinefrina* aumenta la liberación de los depósitos endógenos de glucosa. En el diabético es posible que deban aumentarse las dosis de insulina.

d. β-bloqueadores. Estos fármacos bloquean los efectos de la *epinefrina* sobre los receptores β, lo que anula toda oposición a la estimulación de los receptores α y puede conducir a un aumento de la resistencia periférica y de la presión arterial.

e. Anestésicos por inhalación: Los anestésicos inhalados sensibilizan el corazón frente a los efectos de la *epinefrina*, y esto puede causar taquicardia.

B. Norepinefrina (noradrenalina)

Dado que la norepinefrina es el neuromediador de los nervios adrenérgicos (noradrenalina), téoricamente debe estimular todos los tipos de receptores adrenérgicos. En la práctica, cuando se administra el fármaco a dosis terapéuticas al ser humano se afectan más los receptores α-adrenérgicos.

1. Acciones cardiovasculares

a. Vasoconstricción: La *norepinefrina* aumenta la resistencia periférica a través de una intensa vasoconstricción en la mayoría de los lechos vasculares, incluido el renal (efecto α_1). También aumenta las presiones sistólica y diastólica (fig. 6.11). [Nota: la norepinefrina causa una vasoconstricción mayor que la *epinefrina*, dado que no induce vasodilatación compensatoria, a través de los receptores β_2, sobre los vasos sanguíneos que irrigan los músculos esqueléticos, etc. La débil actividad β_2 de la norepinefrina se explica también por qué no es útil en el tratamiento del asma.]

b. Reflejo barorreceptor: En el tejido cardíaco aislado, la *norepinefrina* estimula la contractilidad cardíaca; sin embargo, dicha estimulación es escasa o nula *in vivo* debido al aumento de la presión arterial, que induce un aumento reflejo de la actividad vagal a partir de la estimulación de los barorreceptores. Esta bradicardia refleja es suficiente para contrarrestar las acciones locales de la norepinefrina sobre el corazón, aunque la compensación refleja no influye sobre los efectos inótropos positivos del fármaco (v. fig. 6.11).

c. Efecto del tratamiento previo con atropina: Si antes de la norepinefrina se administra *atropina*, que bloquea la transmisión de los efectos vagales, la estimulación cardíaca de esta última se manifiesta como taquicardia.

2. Usos terapéuticos: La *norepinefrina* se utiliza para tratar el shock, dado que aumenta la resistencia vascular y, por lo tanto, la presión arterial. Otras acciones de la norepinefrina no se consideran clínicamente significativas. Nunca se emplea para el asma ni en combinación con anestésicos locales. La norepinefrina es un potente vasoconstrictor y causa extravasación de sangre en el lugar de la inyección. [Nota: cuando se utiliza terapéuticamente, a veces la

norepinefrina recibe la denominación de *levarterenol*.]

3. **Farmacocinética:** Para que su acción comience rápidamente, la norepinefrina puede administrarse por vía i.v. Una vez finalizado el período de infusión, la acción dura 1 a 2 min. Se absorbe mal en inyección subcutánea y se destruye en el intestino cuando se administra por v.o. Su metabolismo es similar al de la *epinefrina.*

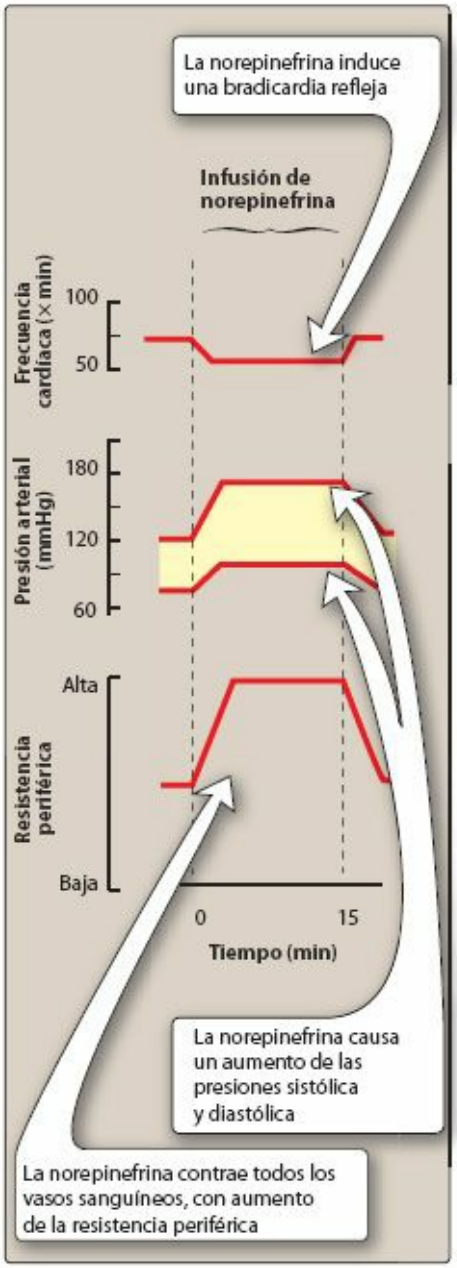


Figura 6.11
Efectos cardiovasculares de una infusión i.v. de norepinefrina.

4. **Efectos adversos:** Son similares a los de la *epinefrina*. Además, la norepinefrina puede causar palidez y esfacelación cutánea a lo largo de la vena inyectada (debido a la intensa vasconstricción).

C. Isoprenalina

La *isoprenalina* es una catecolamina sintética de acción directa que estimula principalmente los receptores adrenérgicos β_1 y β_2. Carece de selectividad, razón por la cual raras veces se utiliza

terapéuticamente. Su acción sobre los receptores α no es significativa.

1. Acciones

a. Cardiovascular: La *isoprenalina* estimula intensamente el corazón y provoca un aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contráctil, de modo que se eleva el gasto cardíaco (fig. 6.12). Esta acción es tan intensa como la que produce la *epinefrina*; por lo tanto, es útil para el tratamiento del bloqueo auriculoventricular o del paro cardíaco. La *isoprenalina* también dilata las arteriolas del músculo esquelético (efecto β_2) y provoca la disminución de la resistencia periférica. Debido a su acción cardioestimulante, puede elevar ligeramente la presión arterial sistólica, pero reduce de un modo considerable las presiones arteriales media y diastólica (v. fig. 6.12).

b. Otros efectos: Pueden demostrarse otras acciones sobre los receptores β, como el aumento de la glucemia y de la lipólisis, pero carecen de importancia clínica.

2. Usos terapéuticos: Actualmente, la *isoprenalina* se utiliza raras veces como broncodilatador para el asma. Puede emplearse como estimulante cardíaco en situaciones urgentes.

3. Farmacocinética: La *isoprenalina* puede absorberse sistémicamente a través de la mucosa sublingual, pero su absorción es más segura cuando se administra por vía parenteral o inhalado en aerosol. Es un sustrato marginal para la COMT y es estable frente a la acción de la MAO.

4. Efectos adversos: Los efectos adversos de la *isoprenalina* son similares a los de la *epinefrina*.

D. Dopamina

La *dopamina*, el precursor metabólico inmediato de la norepinefrina, se encuentra en forma natural en el SNC a nivel de los ganglios basales, donde funciona como neurotransmisor, y en la médula suprarrenal. La *dopamina* puede activar los receptores adrenérgicos α y β. Por ejemplo, a dosis altas puede causar vasoconstricción a través de la activación de los receptores α_1; en cambio, a dosis bajas estimula los receptores cardíacos β_1. Además, la unión de la *dopamina* con los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2, distintos de los receptores adrenérgicos α y β de los lechos vasculares periféricos mesentérico y renal, produce vasodilatación a estos niveles. Los receptores D_2 se encuentran también en las neuronas adrenérgicas presinápticas, donde su activación interfiere en la liberación de norepinefrina.

1. Acciones

a. La *dopamina* ejerce un efecto estimulador sobre los receptores β_1 cardíacos, con acción inótropa y cronótropa (v. fig. 6.13). A dosis muy altas, la *dopamina* activa los receptores α_1 vasculares y causa vasoconstricción.

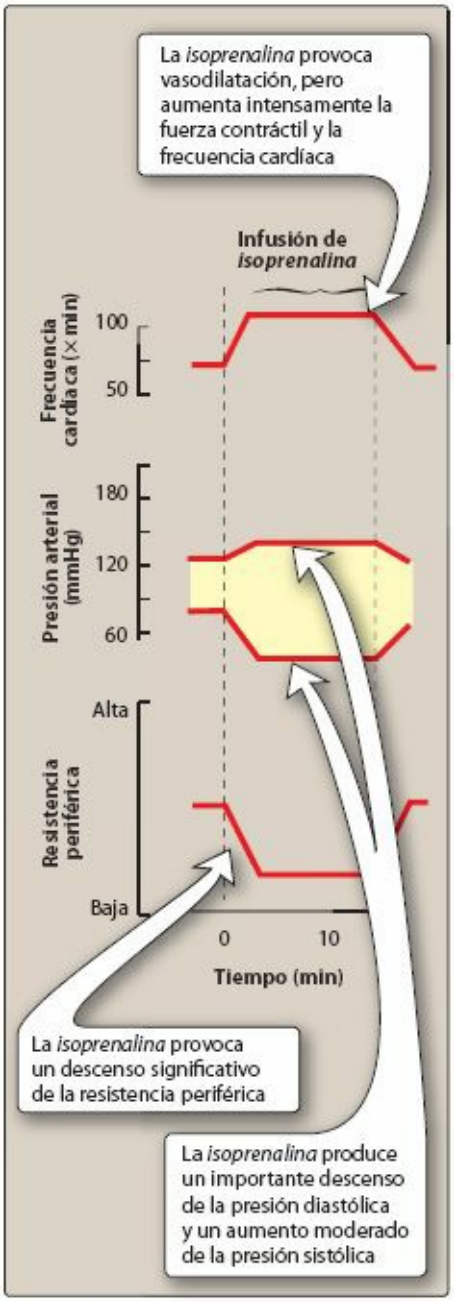


Figura 6.12
Efectos cardiovasculares de una infusión i.v. de *isoprenalina*.

b. Renal y visceral: La *dopamina* dilata las arteriolas renales y esplénicas por activación de los receptores dopaminérgicos, con el consiguiente aumento del flujo sanguíneo al riñón y a otras vísceras (v. fig. 6.13). Estos receptores no se ven afectados por los bloqueadores α o β. La *dopamina* es, pues, clínicamente útil para el tratamiento del choque, cuando un aumento significativo de la actividad simpática podría comprometer la función renal. [Nota: otros receptores de la *dopamina* similares se hallan en los ganglios neurovegetativos o viscerales y en el SNC.]

2. Usos terapéuticos: La *dopamina* es el fármaco de elección en el choque y se administra en perfusión continua. Eleva la presión arterial a través de la estimulación de los receptores β_1 en el corazón para aumentar el gasto cardíaco, y los receptores α_1 vasculares para aumentar la resistencia periférica total. Favorece la perfusión renal y esplénica, como se ha mencionado antes. El aumento del flujo sanguíneo renal aumenta la tasa de filtración glomerular y ocasiona

natriuresis. A este respecto, la *dopamina* es muy superior a la norepinefrina, que reduce el flujo sanguíneo al riñón y puede causar claudicación renal.*

3. **Efectos adversos:** Una dosis excesiva de *dopamina* provoca los mismos efectos que la estimulación simpática. La *dopamina* es metabolizada rápidamente por la MAO o la COMT a ácido homovanílico; por lo tanto, sus efectos adversos (náuseas, hipertensión, arritmias) son de corta duración.

E. Fenoldopam

El *fenoldopam* es un agonista de los receptores D_1 periféricos de *dopamina*, y también tiene afinidad moderada por receptores α_2. Se emplea como vasodilatador de efecto rápido para tratar la hipertensión grave en pacientes hospitalizados, y actúa en arterias coronarias, arteriolas renales y arterias mesentéricas. El *fenoldopam* es una mezcla racémica, y el isómero R es el componente activo. Experimenta extenso metabolismo de primer paso y tiene semivida de eliminación de 10 min después de su infusión i.v. Con este fármaco pueden observarse cefalea, rubor, mareo, náuseas, vómito y taquicardia (por la vasodilatación).

F. Dobutamina

1. **Acciones:** La *dobutamina*, una catecolamina sintética de acción directa, es agonista de los receptores β_1. Está disponible en forma de mezcla racémica. Uno de sus estereoisómeros posee acción estimuladora. Aumenta la frecuencia y el gasto cardíacos y se asocia a pocos efectos vasculares.

2. **Usos terapéuticos:** La *dobutamina* se utiliza para aumentar el gasto cardíaco en la insuficiencia congestiva cardíaca (v. pág. 204) y también como soporte inótropo tras la cirugía cardíaca. Aumenta el gasto cardíaco con escasa acción sobre la frecuencia cardíaca, y no aumenta significativamente las demandas de oxígeno del miocardio, siendo ésta una importante ventaja sobre otros fármacos simpaticomiméticos.

3. **Efectos adversos:** La *dobutamina* se ha de utilizar con precaución en caso de fibrilación auricular porque aumenta la conducción auriculoventricular. Otros efectos adversos son similares a los que produce la *epinefrina*. Puede aparecer tolerancia con el uso prolongado.

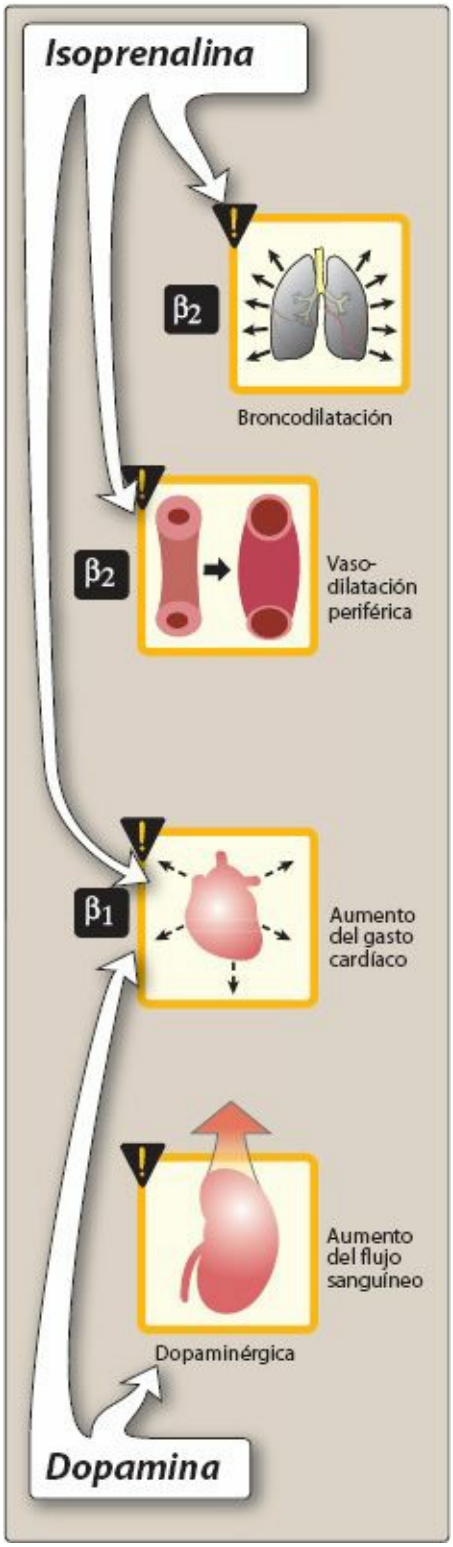


Figura 6.13
Acciones clínicamente importantes de la *isoprenalina* y la *dopamina*.

G. Oximetazolina

La *oximetazolina* es un agonista adrenérgico sintético de acción directa que estimula los receptores adrenérgicos α_1 y α_2. Se usa sobre todo localmente, en aplicación ocular o nasal como vasoconstrictor. La *oximetazolina* se halla en muchos productos de venta sin receta como spray nasal descongestivo o gotas oftálmicas para aliviar el enrojecimiento ocular asociado a la natación, los resfriados o los lentes de contacto. El mecanismo de acción de la *oximetazolina* es la estimulación directa de los receptores α en los vasos que irrigan la mucosa nasal y conjuntival para

reducir el flujo sanguíneo y disminuir la congestión. La *oximetazolina* se absorbe hacia la circulación sistémica, independientemente de la vía de administración, y puede provocar nerviosismo, cefalea e insomnio. Por vía nasal puede producir sensación de quemazón y estornudos. Puede causar congestión de rebote si se usa de un modo prolongado.

H. Fenilefrina

La *fenilefrina* es un adrenérgico sintético de acción directa que se une principalmente a los receptores α, con mayor preferencia por α_1 que por α_2. No es un derivado catecólico y, por lo tanto, no constituye un sustrato para la COMT. La *fenilefrina* es un vasoconstrictor que aumenta la presión arterial sistólica y diastólica. Carece de acción cardíaca propiamente dicha, pero induce bradicardia refleja cuando se administra por vía parenteral. Se utiliza a menudo tópicamente sobre la mucosa nasal y en soluciones oftálmicas midriáticas. La *fenilefrina* actúa como descongestivo nasal a través de una vasoconstricción prolongada. Se utiliza para elevar la presión arterial y terminar con los episodios de taquicardia supraventricular (frecuencia cardíaca elevada originada en la unión auriculoventricular y en las aurículas). Las dosis altas pueden causar cefalea hipertensiva e irregularidades cardíacas.

I. Clonidina

La *clonidina* es un agonista α_2 que se utiliza para reducir la presión arterial en la hipertensión esencial por su acción sobre el SNC (v. pág. 238). Puede usarse para minimizar los síntomas que acompañan la abstinencia de opiáceos o benzodiazepinas. La *clonidina* actúa centralmente inhibiendo los centros vasomotores simpáticos y reducir el flujo simpático eferente hacia la periferia. Los efectos secundarios más comunes de la *clonidina* son letargo, sedación, estreñimiento y xerostomía. Estos efectos suelen disminuir al avanzar el tratamiento o reducirse la dosis. Debe evitarse la suspensión abrupta, a fin de prevenir la hipertensión de rebote.

J. Metaproterenol

Aunque el *metaproterenol* guarda semejanza química con el *isoproterenol*, no es una catecolamina, y es resistente a la metilación por la COMT. El uso de *metaproterenol* ha disminuido en años recientes debido a la disponibilidad de agonistas β_2 más selectivos y de efecto más prolongado.

K. Albuterol y terbutalina

El *albuterol* y la *terbutalina* son agonistas β_2 de acción corta que se utilizan principalmente como broncodilatadores y se administran con un inhalador dosificador (v. fig. 6.14). Un uso no indicado por el fabricante de la terbutalina es como relajante uterino a fin de suprimir el trabajo de parto. Los efectos secundarios de los agonistas β_2 se deben en mayor medida a activación excesiva de receptores β_2. Uno de los efectos secundarios más comunes es temblor, pero los pacientes tienden a desarrollar tolerancia a este efecto. Otros son inquietud, aprensión y ansiedad. Pueden reducirse iniciando con dosis bajas y luego ajustando a la alza a medida que se desarrolla tolerancia al temblor. Los fármacos de uso sistémico pueden causar taquicardia o arritmia (por activación de receptores β_1), en especial en pacientes con cardiopatía subyacente. Los efectos adversos cardiovasculares también aumentan si los pacientes usan inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO) de manera concomitante. Se recomienda un intervalo aproximado de dos semanas entre el uso de un IMAO y de un agonista de receptores β_2.

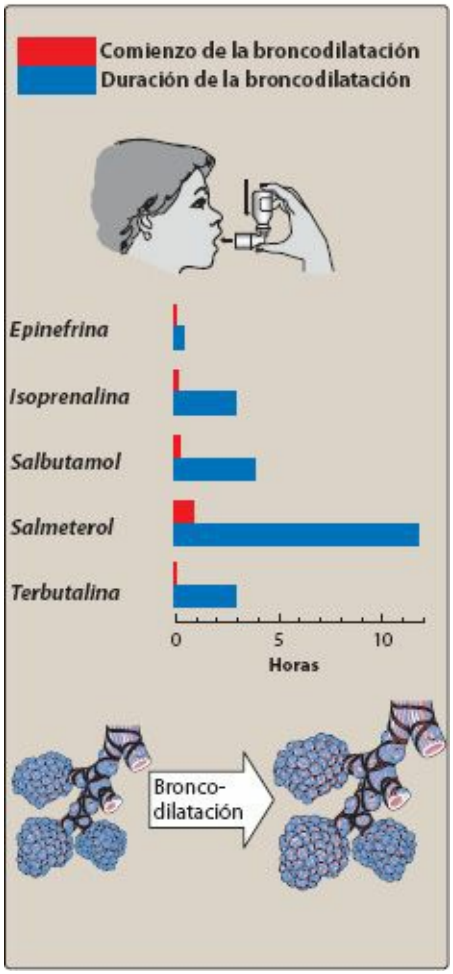


Figura 6.14
Comienzo y duración de los efectos broncodilatadores de los agonistas adrenérgicos inhalados.

L. Salbutamol y formoterol

El *salbutamol* y el *formoterol* son broncodilatadores β_2 adrenérgicos selectivos de acción prolongada. Una dosis única administrada con un inhalador dosificador, como el que utiliza partículas microfinas, proporciona una broncodilatación que persiste durante más de 12 h, en comparación con la que se consigue con el *salbutamol*, inferior a 3 h. Sin embargo, el comienzo de acción del *salmeterol*, a diferencia del *formoterol*, es algo tardía (v. fig. 6.14). Estos fármacos no se recomiendan como monoterapia, y son muy eficaces si se combinan con un corticoesteroide. El *salmeterol* y el *formoterol* son los fármacos de elección para el tratamiento del asma nocturna en los pacientes sintomáticos que reciben otros antiasmáticos.

V. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN INDIRECTA

Los agonistas adrenérgicos de acción indirecta causan la liberación de noradrenalina de las terminaciones presinápticas o inhiben su captación (v. fig. 6.8). Potencian los efectos de la noradrenalina endógena, pero no influyen directamente en los receptores postsinápticos.

A. Anfetamina

Los individuos que abusan de la *anfetamina* suelen creer erróneamente que su único efecto es la notable estimulación central. Sin embargo, el fármaco puede aumentar considerablemente la presión arterial por su acción agonista α sobre los vasos, además de los efectos de estimulación β cardíaca. Sus acciones periféricas están mediadas, principalmente, por el bloqueo de la captación

de noradrenalina y la liberación celular de las catecolaminas almacenadas. Por lo tanto, la *anfetamina* es un fármaco adrenérgico de acción indirecta. Las acciones y usos de las *anfetaminas* se exponen en el apartado de los estimulantes del SNC (v. pág. 127). Los efectos estimulantes sobre el SNC que ejercen la *anfetamina* y sus derivados explican su empleo para tratar la hiperactividad infantil y la narcolepsia, y para controlar el apetito. Debe evitarse su uso en el embarazo por sus efectos adversos sobre el desarrollo del feto.*

B. Tiramina

La tiramina carece de utilidad clínica, pero es importante porque se encuentra en alimentos fermentados, como los quesos rancios y el vino Chianti (v. Inhibidores de la monoaminooxidasa, pág. 158). Es un subproducto normal del metabolismo de la tirosina. Normalmente, es oxidada por la MAO en el tracto gastrointestinal, pero si el paciente está recibiendo inhibidores de la MAO puede precipitar crisis vasopresoras graves. Al igual que las anfetaminas, la tiramina puede penetrar en las terminaciones nerviosas y desplazar a la noradrenalina allí acumulada. La catecolamina liberada actúa entonces sobre los adrenorreceptores.

C. Cocaína

La *cocaína* es un anestésico local peculiar, ya que puede bloquear la ATPasa activada por Na^+/K^+ (necesaria para la captación celular de noradrenalina) sobre la membrana celular de la neurona adrenérgica. Por lo tanto, se acumula noradrenalina en el espacio sináptico y se refuerza la actividad simpática y las acciones de la *epinefrina* y la norepinefrina. Así pues, pequeñas dosis de catecolaminas producen grandes efectos en los individuos que toman *cocaína*, en comparación con quienes no la toman. Además, la acción de la *epinefrina* y la norepinefrina es más prolongada. Al igual que las anfetaminas, puede elevar la presión arterial por sus efectos α-agonistas y β-estimulantes. [Nota: la *cocaína* como estimulante del SNC y droga de abuso se comenta en las págs. 120-121.]

VI. AGONISTAS ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN MIXTA

Los fármacos de acción mixta inducen la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones presinápticas y activan los receptores adrenérgicos sobre la membrana postsináptica (v. fig. 6.8).

A. Efedrina y seudoefedrina

La *efedrina* y la *seudoefedrina* son alcaloides vegetales que se obtienen actualmente por síntesis. Son fármacos adrenérgicos de acción mixta. No sólo liberan la noradrenalina almacenada en las terminaciones nerviosas (v. fig. 6.8), sino que también estimulan directamente los receptores α y β. Así pues, producen una amplia variedad de acciones adrenérgicas similares a las de la *epinefrina*, aunque menos potentes. La *efedrina* y la *seudoefedrina* no son catecoles y son sustratos inadecuados para la COMT y la MAO; su acción es, por lo tanto, prolongada. Se absorben muy bien por v.o. y penetran en el SNC, si bien la acción de la *pseudoefedrina* sobre éste es menor. La *efedrina* se elimina principalmente sin sufrir cambios en la orina, y la *seudoefedrina* se metaboliza de manera incompleta en el hígado antes de eliminarse a través de la orina. La *efedrina* aumenta la presión arterial sistólica y diastólica por vasoconstricción y estimulación cardíaca; provoca broncodilatación, pero lo hace con menos potencia que la *epinefrina* o la *isoprenalina*, y su acción es más lenta. A veces se utiliza profilácticamente en el tratamiento crónico del asma para prevenir las crisis, más que para tratarlas. La *efedrina* mejora la contractilidad y la función motora en la miastenia grave, sobre todo cuando se utiliza junto con anticolinesterasas (v. pág. 50). Produce una ligera estimulación del SNC, que aumenta el estado de alerta, reduce la fatiga, provoca insomnio y

mejora el rendimiento deportivo. Se ha utilizado para tratar el asma, como descongestionante nasal (por su acción vasoconstrictora local) y para elevar la presión arterial. La *seudoefedrina* se usa principalmente para el tratamiento de la congestión nasal, sinusal y de la trompa de Eustaquio. [Nota: el empleo clínico de la *seudoefedrina* está disminuyendo al disponerse de otros fármacos mejores, más potentes y con menos efectos adversos. Los productos fitoterapéuticos que contienen *efedrina* fueron prohibidos por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) en abril de 2004, debido a las reacciones cardiovasculares potencialmente mortales. La *seudoefedrina* ha sido transformada ilegalmente en *metanfetamina*. Por tanto, los productos que contienen *seudoefedrina* afrontan ciertas restricciones y no deben dispensarse sin receta.] En las figuras 6.15 a 6.17 se resumen las características más importantes de los agonistas adrenérgicos.

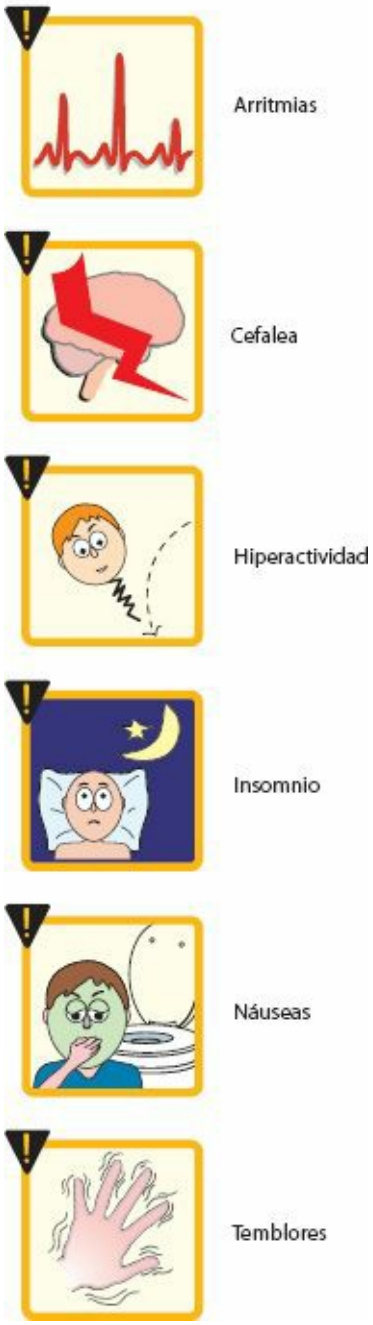
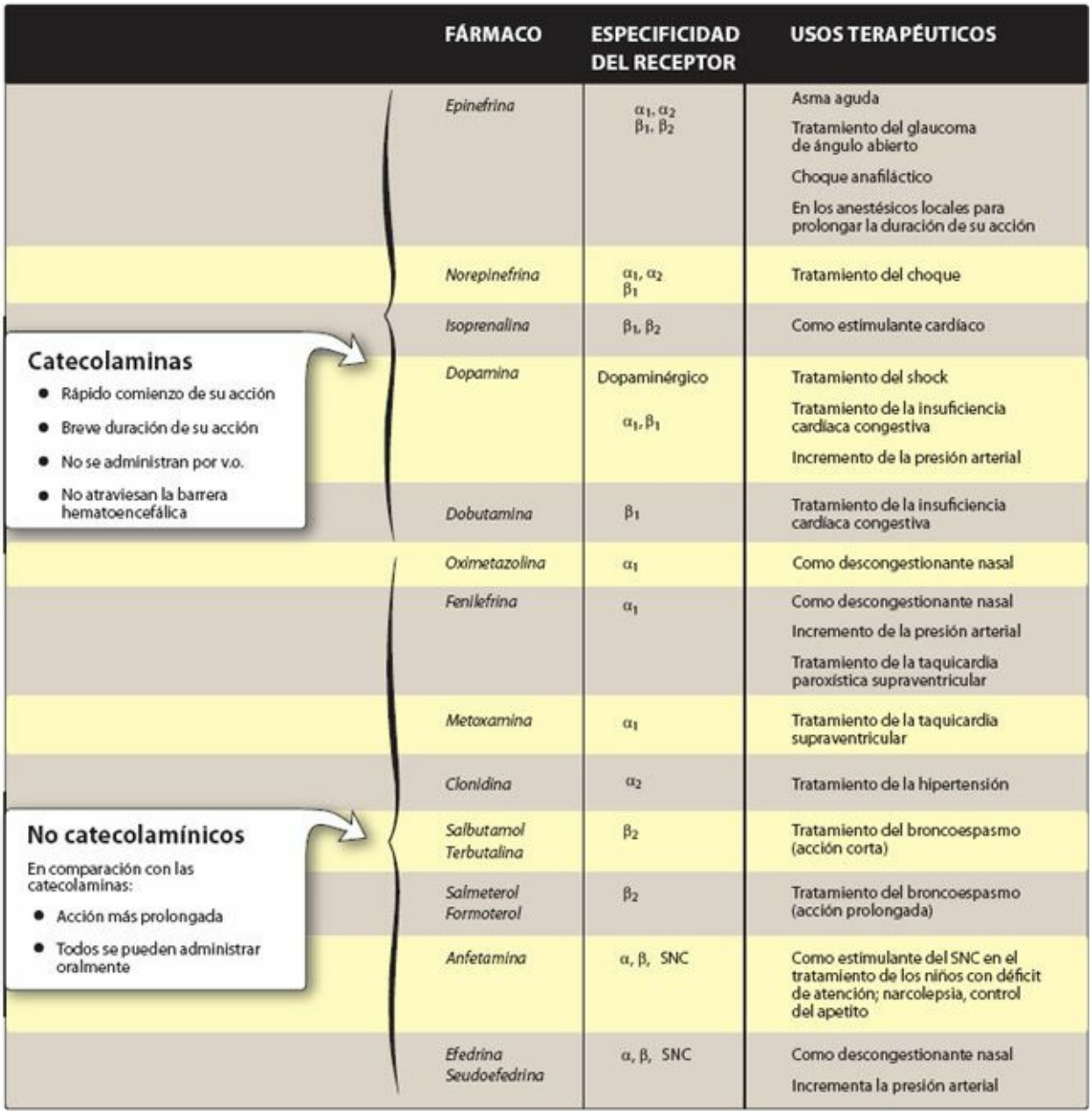


Figura 6.15
Algunos efectos adversos observados de los agonistas adrenérgicos.

TEJIDO	TIPO DE RECEPTOR	ACCIÓN	ACCIONES OPUESTAS
Corazón			
• Nodos SA y AV	β_1	↑ Automatismo	Receptores colinérgicos
• Vía de conducción	β_1	↑ Velocidad de conducción, automatismo	Receptores colinérgicos
• Miofibrillas	β_1	↑ Contractilidad, automatismo	
Músculo liso vascular	β_2	Vasodilatación	Receptores α-adrenérgicos
Músculo liso bronquial	β_2	Broncodilatación	Receptores colinérgicos
Riñones	β_1	↑ Liberación de renina	Receptores α_1-adrenérgicos
Hígado	β_2, α_1	↑ Metabolismo de la glucosa, lipólisis	—
Tejido adiposo	β_3	↑ Lipólisis	Receptores α_2-adrenérgicos
Músculo esquelético	β_2	↑ Captación de potasio, glucogenólisis Dilata las arterias que van a los músculos esqueléticos	—
Músculo ciliar ocular	β_2	Relajación	Receptores colinérgicos
Tracto gastrointestinal	β_2	↓ Motilidad	Receptores colinérgicos
Vesícula biliar	β_2	Relajación	Receptores colinérgicos
Músculo detrusor vesical	β_2	Relajación	Receptores colinérgicos
Útero	β_2	Relajación	Oxitocina

Figura 6.16
Resumen de los receptores β-adrenérgicos.



FÁRMACO	ESPECIFICIDAD DEL RECEPTOR	USOS TERAPÉUTICOS
Epinefrina	α_1, α_2 β_1, β_2	Asma aguda Tratamiento del glaucoma de ángulo abierto Choque anafiláctico En los anestésicos locales para prolongar la duración de su acción
Norepinefrina	α_1, α_2 β_1	Tratamiento del choque
Isoprenalina	β_1, β_2	Como estimulante cardíaco
Dopamina	Dopaminérgico α_1, β_1	Tratamiento del shock Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva Incremento de la presión arterial
Dobutamina	β_1	Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva
Oximetazolina	α_1	Como descongestionante nasal
Fenilefrina	α_1	Como descongestionante nasal Incremento de la presión arterial Tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular
Metoxamina	α_1	Tratamiento de la taquicardia supraventricular
Clonidina	α_2	Tratamiento de la hipertensión
Salbutamol *Terbutalina*	β_2	Tratamiento del broncoespasmo (acción corta)
Salmeterol *Formoterol*	β_2	Tratamiento del broncoespasmo (acción prolongada)
Anfetamina	α, β, SNC	Como estimulante del SNC en el tratamiento de los niños con déficit de atención; narcolepsia, control del apetito
Efedrina *Seudoefedrina*	α, β, SNC	Como descongestionante nasal Incrementa la presión arterial

Figura 6.17
Resumen de los usos terapéuticos de los agonistas adrenérgicos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

6.1 Un varón de 68 años se presenta en el servicio de urgencias con insuficiencia cardíaca aguda. Se decide que requiere de inmediato un tratamiento farmacológico para mejorar su función cardíaca. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más beneficioso?

A. Salbutamol.
B. Dobutamina.
C. Epinefrina.
D. Norepinefrina.
E. Fenilefrina.

Respuesta correcta = B. La dobutamina incrementa el gasto cardíaco sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca, lo que constituiría una complicación en la insuficiencia cardíaca. La epinefrina puede provocar un aumento importante de la

frecuencia cardíaca y no suele emplearse en la insuficiencia cardíaca aguda. La norepinefrina y la fenilefrina ejercen un significativo efecto estimulante sobre los receptores α_1, y el aumento subsiguiente de la presión arterial empeoraría el proceso. El salbutamol, un agonista selectivo de los receptores β_2, no mejoraría significativamente la contractilidad cardíaca.

6.2 ¿Cuál de los siguientes fármacos se incluye a menudo en los remedios para la congestión nasal?

A. Salbutamol.
B. Atropina.
C. Epinefrina.
D. Norepinefrina.
E. Fenilefrina.

Respuesta correcta = E. La fenilefrina es un agonista α que produce vasoconstricción de la mucosa nasal y disminuye así la resistencia de las vías aéreas. La norepinefrina y la epinefrina también originan vasoconstricción de la mucosa, pero su acción tiene una duración mucho más breve. El salbutamol es un agonista β_2 y carece de efectos sobre el volumen de la mucosa. La atropina, un antagonista muscarínico, solamente deseca la mucosa, sin reducir su volumen.

6.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos, cuando se administra por vía i.v., puede reducir el flujo sanguíneo cutáneo, aumentar el flujo sanguíneo al músculo esquelético e incrementar la fuerza y la frecuencia de la contracción cardíaca?

A. Epinefrina.
B. Isoprenalina.
C. Norepinefrina.
D. Fenilefrina.
E. Terbutalina.

Respuesta correcta = A. La epinefrina exógena estimula adecuadamente y por igual los receptores α y β, y causa vasoconstricción en tejidos como la piel y vasodilatación en otros como el músculo esquelético. La epinefrina ejerce también efectos cronótropos e isótropos positivos sobre el corazón. La norepinefrina exógena provoca sólo vasoconstricción, y su intensa actividad estimulante α-adrenérgica origina una bradicardia refleja. La fenilefrina produce unos efectos similares. La isoprenalina estimula los receptores β y no causa vasoconstricción cutánea.

6.4 Los círculos siguientes representan el diámetro pupilar antes y después de la aplicación tópica del fármaco X.



Control Fármaco X

¿Cuál de los siguientes fármacos es más probable que sea el fármaco X?

A. Fisostigmina.
B. Acetilcolina.
C. Terbutalina.
D. Fenilefrina.
E. Isoprenalinav.

Respuesta correcta = D. La fenilefrina es el único fármaco de la lista que causa midriasis por estimulación de los receptores α. La

fisostigmina y la acetilcolina provocan constricción pupilar. Los β-estimulantes, es decir, la terbutalina y la isoprenalina, no influyen en el diámetro de la pupila.

Antagonistas adrenérgicos 7

I. ANTECEDENTES

Los antagonistas adrenérgicos (también denominados fármacos bloqueadores o simpaticolíticos) se unen a los adrenorreceptores, pero no desencadenan los efectos intracelulares habituales mediados por el receptor. Estos fármacos actúan por su unión reversible o irreversible al receptor, lo que impide que éste resulte activado por las catecolaminas endógenas. Al igual que los agonistas, los antagonistas adrenérgicos se clasifican según sus afinidades relativas por los receptores α o β en el sistema nervioso periférico. Estos fármacos interferirán en las actividades del sistema nervioso central. Numerosos antagonistas adrenérgicos tienen cometidos importantes en medicina clínica, principalmente para tratar enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular. [Nota: los antagonistas que bloquean los receptores de dopamina son de suma importancia en el sistema nervioso central (SNC), razón por la que se exponen en la sección correspondiente (v. pág. 161). La figura 7.1 incluye una relación de los fármacos bloqueadores de los receptores que se describen en este capítulo.

II. ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS α

Los antagonistas de los adrenorreceptores α ejercen una intensa influencia sobre la presión arterial. Debido a que el control simpático normal de los vasos se produce en gran parte a través de acciones agonistas sobre los receptores adrenérgicos α, el bloqueo de estos receptores reduce el tono simpático vascular, con disminución de la resistencia periférica, lo que induce una taquicardia refleja por el descenso de la presión arterial. [Nota: los receptores β, incluidos los adrenorreceptores β_1 cardíacos, no resultan afectados por el antagonismo α.] Los antagonistas adrenérgicos α*fenoxibenzamina* y *mfentolamina* tienen una aplicación clínica limitada.

A. Fenoxibenzamina

La *fenoxibenzamina* se une de forma covalente no selectiva a los receptores α_1 postsinápticos y α_2 presinápticos (fig. 7.2). El bloqueo es irreversible y no competitivo, y el único mecanismo que posee el organismo para vencerlo es la síntesis de nuevos adrenorreceptores, que requiere un día o más. Por lo tanto, las acciones de la *fenoxibenzamina* duran aproximadamente 24 h, tras su administración única. Después de inyectar el fármaco transcurre un plazo de unas pocas horas hasta que se desarrolla el bloqueo, ya que la molécula debe biotransformarse en su forma activa.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS α

Alfuzosina UROXATRAL
Doxazosina CARDURA
Fenoxibenzamina DIBENZYLINE
Fentolamina REGITINE
Prazosina MINIPRESS
Tamsulosina FLOMAX
Terazosina HYTRIN
Yohimbina YOCON

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β

Acebutolol SECTRAL
Atenolol TENORMIN
Betaxolol BETOPTIC-S, KERLONE
Bisoprolol ZEBETA
Carteolol CARTROL
Carvedilol COREG, COREG CR
Esmolol BREVIBLOC
Labetalol TRANDATE
Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL-XL
Nadolol CORGARD
Nebivolol BYSTOLIC
Penbutolol LEVATOL
Pindolol VISKEN
Propranolol INDERAL LA, INNOPRAN XL
Timolol BETIMOL, ISTALOL, TIMOPTIC

FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN LA CAPTACIÓN O LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

Guanetidina ISMELIN
Reserpina SERPASIL

Figura 7.1
Resumen de los antagonistas adrenérgicos y los fármacos que influyen en la captación o liberación del neurotransmisor.

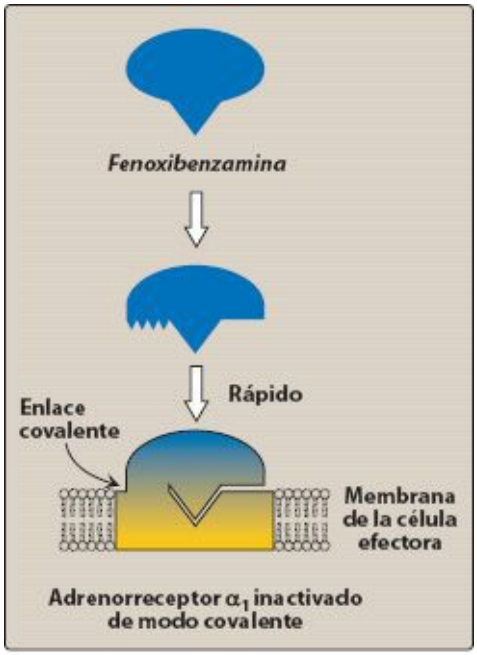


Figura 7.2
Inactivación covalente del adrenorreceptor α_1 por la *fenoxibenzamina.*

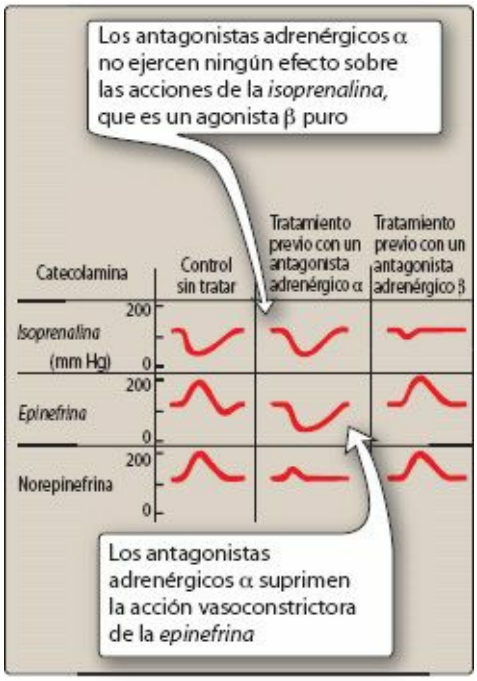


Figura 7.3
Resumen de los efectos de los antagonistas adrenérgicos sobre los cambios de la presión arterial inducidos por el *isoprenalina*, la *epinefrina* y la norepinefrina.

1. Acciones

a. Efectos cardiovasculares: Al bloquear los receptores α, la *fenoxibenzamina* impide la vasoconstricción periférica por las catecolaminas endógenas. Esta disminución de la resistencia periférica provoca una taquicardia refleja. Además, la capacidad para bloquear los cardiorreceptores α_2 inhibidores presinápticos puede contribuir a que se aumente el gasto cardíaco. [Nota: cuando se bloquean estos receptores, aumenta la liberación de noradrenalina, lo que estimula la elevación del gasto cardíaco por los cardiorreceptores β.] Como consecuencia, el fármaco no ha resultado eficaz para mantener el descenso de la presión arterial en los pacientes hipertensos, y se ha abandonado su uso con este fin.

b. Neutralización de la epinefrina: Todos los antagonistas adrenérgicos α utilizan las acciones agonistas α de la *epinefrina*. Por ejemplo, se interrumpe su acción vasoconstrictora, pero no se bloquea la vasodilatación de otros lechos vasculares causada por la estimulación de los receptores β. Por lo tanto, la presión arterial sisté-mica disminuye en respuesta a la *epinefrina* cuando ésta se administra en presencia de *fenoxibenzamina* (fig. 7.3). [Nota: las acciones de la norepinefrina no se anulan, pero sí se reducen, debido a que la norepinefrina carece de acción β significativa sobre los vasos.] La *fenoxibenzamina* no ejerce efecto alguno sobre las acciones de la *isoprenalina*, que es un agonista β puro (v. fig. 7.3).

2. Usos terapéuticos: La *fenoxibenzamina* se utiliza en el tratamiento del feocromocitoma, un tumor de células derivadas de la médula suprarrenal que secreta catecolaminas. Antes de extirpar quirúrgicamente el tumor se trata al paciente con *fenoxibenzamina* para evitar las crisis hipertensivas que pueden producirse al manipular el tejido. El fármaco también es útil en el tratamiento crónico de estos tumores, especialmente cuando las células secretoras de catecolaminas se han propagado y, por consiguiente, el proceso es inoperable. La *fenoxibenzamina* o la *fentolamina* son eficaces en algunas ocasiones para tratar la enfermedad de Raynaud. La hiperreflexia vegetativa, que predispone a los sujetos parapléjicos a sufrir un ictus, puede

combatirse con *fenoxibenzamina*.

3. **Efectos adversos:** La *fenoxibenzamina* puede causar hipotensión postural, congestión nasal, náuseas y vómitos. También puede inhibir la eyaculación. Además puede inducir una taquicardia refleja, mediada por el reflejo barorreceptor, y está contraindicada en los pacientes con hipoperfusión coronaria.

B. Fentolamina

A diferencia de la *fenoxibenzamina*, la *fentolamina* produce un bloqueo competitivo de los receptores α_1 y α_2. Tras su administración única, la acción del fármaco dura aproximadamente 4 h. Al igual que la *fenoxibenzamina*, la *fentolamina* produce hipotensión postural y neutraliza la acción de la *epinefrina*. La estimulación cardíaca y la taquicardia reflejas inducidas por la *fentolamina* están mediadas por el reflejo barorreceptor y por el bloqueo de los receptores α_2 de los nervios simpáticos cardíacos. El fármaco también puede desencadenar arritmias y dolor anginoso. Está contraindicado en los pacientes con hipoperfusión coronaria. La *fentolamina* se utiliza también en el tratamiento a corto plazo del feocromocitoma. En la actualidad se emplea raras veces para el tratamiento de la impotencia (puede inyectarse en los cuerpos cavernosos para producir vasodilatación de las arterias penianas).

C. Prazosina, terazosina, doxazosina, alfuzosina y tamsulosina

La *prazosina*, la *terazosina*, la *doxazosina* y la *tamsulosina* son antagonistas selectivos competitivos del receptor α_1. A diferencia de la *fenoxibenzamina* y la *fentolamina*, los tres primeros fármacos son útiles en el tratamiento de la hipertensión. La *tamsulosina* y la *alfuzosina* están indicadas para el tratamiento de la hipertrofia prostática benigna (HPB). Su meta-bolismo da lugar a productos inactivos que se eliminan por la orina, excepto en el caso de los productos de la *doxazosina*, que se excretan mediante las heces. La *doxazosina* es el fármaco que presenta una acción más prolongada.

1. **Efectos cardiovasculares:** Todos estos fármacos disminuyen la resistencia vascular periférica y la presión arterial debido a la relajación del músculo liso arterial y venoso. La *tamsulosina* es el que ejerce menos efecto sobre la presión arterial. Estos fármacos, a diferencia de la *fenoxibenzamina* y la *fentolamina*, producen cambios mínimos en el gasto cardíaco, en el flujo sanguíneo renal y en la tasa de filtración glomerular.

2. **Usos terapéuticos:** Los pacientes hipertensos tratados con uno de estos fármacos no adquieren tolerancia a su acción. Sin embargo, la primera dosis provoca una exacerbada respuesta hipotensiva ortostática (v. fig. 7.4) que puede desencadenar un síncope (desmayo). Esta acción, denominada «efecto de primera dosis», puede minimizarse si se ajusta la dosis inicial a un tercio o un cuarto de la dosis normal y se administra a la hora de acostarse. Se ha descrito un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se utilizan los antagonistas de los receptores α como monoterapia en la hipertensión. Estos fármacos se han utilizado como alternativa a la cirugía en los pacientes con HPB sintomática (v. fig. 7.5). En estos casos, el bloqueo de los receptores α reduce el tono muscular liso del cuello vesical y de la próstata mejorando el flujo de la orina. La *tamsulosina* es el inhibidor más potente de los receptores α_{1A} del músculo liso prostático. Esta selectividad explica los mínimos efectos de este fármaco sobre la presión arterial. [Nota: la *finasterida* y la *dutasterida* inhiben la 5α-reductasa, lo que impide la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Estos fármacos están autorizados en el tratamiento de la HPB con el fin de reducir el volumen de la próstata en determinados pacientes (v. pág. 329).]



Figura 7.4
La primera dosis de un bloqueador de receptores α_1 puede producir una respuesta hipotensora ortostática, con la posible consecuencia de síncope (desmayo).

	ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS α_1	INHIBIDORES DE LA 5α-REDUCTASA
Disminución del tamaño prostático	No	Sí
Inicio del máximo	2 a 4 semanas	6 a 12 semanas
Decremento de APE	No	Sí
Disfunción sexual	+	++
Efectos hipotensores	++	–
Fármacos de uso común	*Tamsulosina y alfuzosina*	*Finasterida y dutasterida*

Figura 7.5
Comparación de los tratamientos para la hiperplasia prostática benigna. APE = Antígeno prostático específico.

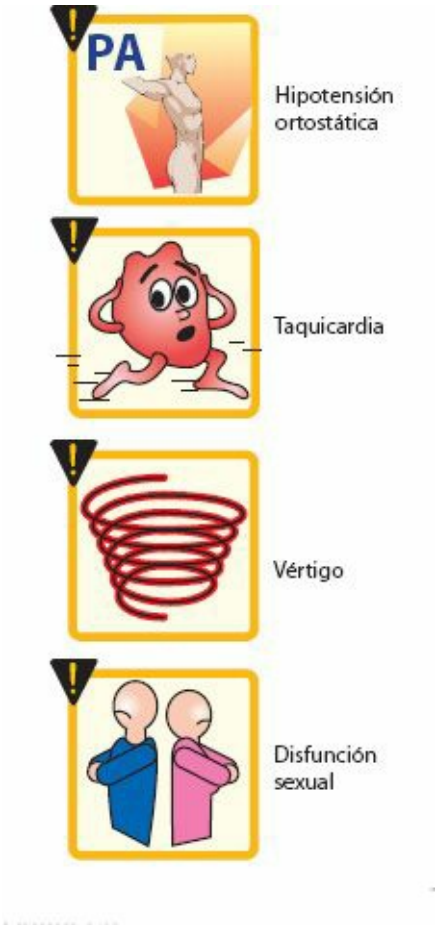


Figura 7.6 Algunos efectos adversos que se observan a menudo con los antagonistas adrenérgicos α no selectivos. PA, presión arterial.

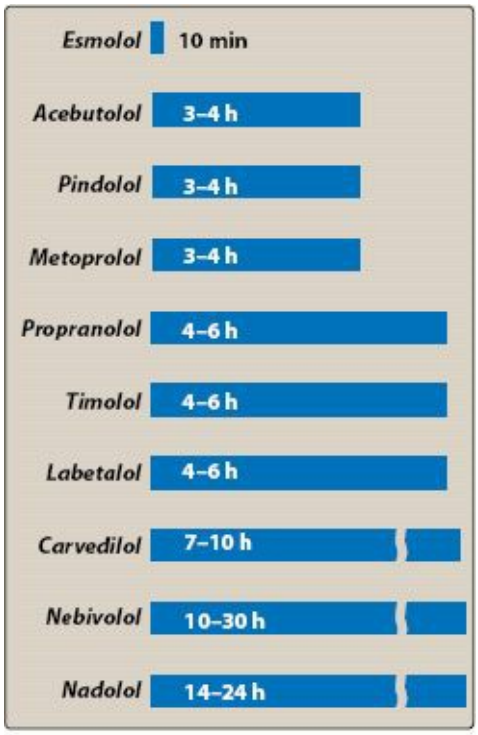


Figura 7.7
Semividas de eliminación de algunos antagonistas adrenérgicos β.

3. Efectos adversos: Los antagonistas α_1 pueden producir mareos, falta de energía, congestión nasal, cefalea, somnolencia o hipotensión ortostática (aunque en menor grado que con la *fenoxibenzamina* y la *fentolamina*). Se produce un efecto antihipertensivo adicional cuando se administra la *prazosina* con un diurético o antagonista β, lo que obliga a disminuir las dosis. Debido a su tendencia a retener sodio y líquidos, a menudo se combina la *prazosina* con un diurético. La función sexual masculina no resulta tan afectada por estos fármacos como por la *fenoxibenzamina* y la *fentolamina*. Sin embargo, se ha observado inhibición de la eyaculación y eyaculación retrógrada por bloqueo de los receptores α en los conductos eyaculadores y trastorno contráctil del músculo liso. En la figura 7.6 se resumen algunos de los efectos adversos observados con los antagonistas α.

D. Yohimbina

La *yohimbina* es un bloqueador selectivo α_2 competitivo. Es un componente de la corteza del árbol de yohimbo y se utiliza a veces como estimulante sexual. La *yohimbina* actúa a nivel del SNC para aumentar el flujo simpático eferente a la periferia. Bloquea directamente los receptores α_2 y se ha utilizado para reducir la vasoconstricción asociada a la enfermedad de Raynaud. La *yohimbina* está contraindicada en las afecciones del SNC y cardiovasculares, ya que es un estimulante de ambos sistemas.

III. ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β

Todos los antagonistas adrenérgicos β disponibles clínicamente son antagonistas competitivos. Los antagonistas β no selectivos actúan sobre los receptores β_1 y β_2, mientras que los antagonistas β cardioselectivos bloquean principalmente los receptores β_1. [Nota: no se dispone de antagonistas β_2 clínicamente útiles.] Estos fármacos también difieren en su actividad simpaticomimética intrínseca, en sus efectos sobre el SNC y en su farmacocinética (fig. 7.7). Aunque todos los antagonistas β reducen la presión arterial en la hipertensión, no inducen hipotensión postural, ya que los adrenorreceptores α permanecen funcionales; por lo tanto, se conserva el control simpático vascular normal. Los antagonistas β son asimismo eficaces para tratar la angina de pecho, las arritmias cardíacas, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva, el hipertiroidismo y el glaucoma, así como en la profilaxis de las cefaleas migrañosas. [Nota: los nombres de todos los antagonistas β terminan en «-olol», a excepción de *labetalol* y *carvedilol*.]

A. Propranolol: un antagonista β no selectivo

El *propranolol* es el prototipo de antagonista adrenérgico β, y bloquea los receptores β_1 y β_2. Se dispone de preparados de liberación prolongada para administrar una vez al día.

1. Acciones

a. Cardiovascular: El *propranolol* reduce el gasto cardíaco, con efectos inótropos y cronótropos negativos (fig. 7.8). Deprime directamente la actividad sinoauricular y la actividad auriculoventricular. La bradicardia resultante limita generalmente las dosis del fármaco. Tanto el gasto y el trabajo cardíacos como el consumo de oxígeno del miocardio disminuyen debido al bloqueo de los receptores β_1; estos efectos son útiles en el tratamiento de la angina (v. pág. 222). Los antagonistas β son eficaces para atenuar las arritmias cardíacas supraventriculares, pero generalmente no lo son frente a las ventriculares (excepto en las inducidas por el ejercicio). En dosis altas, el *propranolol* puede causar un efecto estabilizador de membrana en el corazón, pero este efecto es insignificante si el fármaco se administra en dosis terapéuticas.

b. Vasoconstricción periférica: El bloqueo de los receptores β evita la vasodilatación mediada por β_2 (v. fig. 7.8). La reducción del gasto cardíaco conduce a un descenso de la presión arterial. Esta hipotensión desencadena una vasoconstricción periférica refleja, que se traduce en una disminución del flujo sanguíneo a la periferia. En conjunto, se produce una reducción gradual de las presiones arteriales sistólica y diastólica en los pacientes hipertensos. No hay hipotensión postural porque los receptores adrenérgicos α_1, que controlan la resistencia vascular, no se ven afectados.

c. Broncoconstricción: El bloqueo de los receptores β_2 pulmonares en pacientes predispuestos da lugar a una contracción del músculo liso bronquiolar (v. fig. 7.8). Este hecho puede precipitar una crisis de insuficiencia respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma. Por lo tanto, los antagonistas β, en especial los no selectivos, están contraindicados en los pacientes que sufren estos procesos.

d. Aumento de la retención de Na^+: El descenso de la presión arterial origina una disminución de la perfusión renal, con aumento de la retención de Na^+ y del volumen plasmático (v. fig. 7.8). En algunos casos esta respuesta compensadora tiende a elevar la presión arterial. En estos pacientes se combinan a menudo los antagonistas β con un diurético a fin de evitar la retención de Na^+.

e. Alteraciones en el metabolismo de la glucosa: El bloqueo β disminuye la glucogenólisis y la secreción de glucagon. Por lo tanto, es esencial vigilar cuidadosamente la glucemia en los pacientes con diabetes de tipo I (antes denominada insulinodependiente) que deban recibir *propranolol*, ya que puede producirse una hipoglucemia pronunciada tras la inyección de *insulina*. Los antagonistas β atenúan también la respuesta fisiológica normal a la hipoglucemia.

f. Bloqueo de la acción de la isoprenalina: Todos los antagonistas β, incluido el *propranolol*, tienen la capacidad de bloquear las acciones de la *isoprenalina* sobre el sistema cardiovascular. Por lo tanto, en presencia de un antagonista β, la *isoprenalina* no produce las acciones típicas de estimulación cardíaca o reducción de las presiones arteriales media y diastólica (v. fig. 7.3). [Nota: en presencia de un antagonista β, la *epinefrina* no reduce la presión arterial diastólica ni estimula el corazón, pero conserva su acción vasoconstrictora (mediada por los receptores α). Las acciones de la norepinefrina sobre el sistema cardiovascular están mediadas principalmente por los receptores α por lo tanto, no se ven afectadas.]

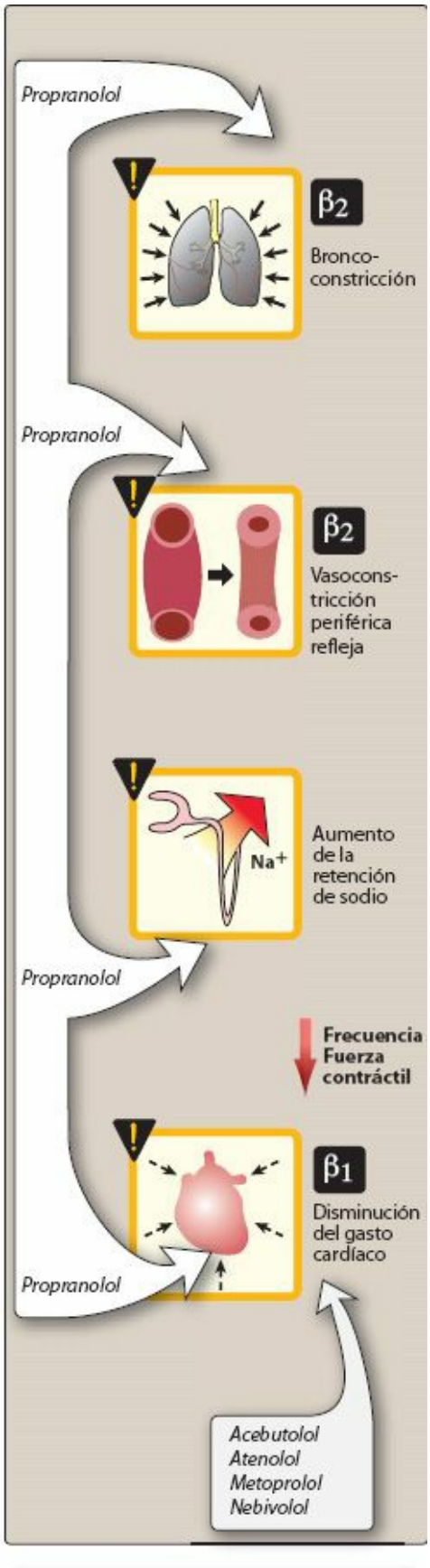


Figura 7.8
Acciones del *propranolol* y otros antagonistas adrenérgicos β.

2. Farmacocinética

El *propranolol* se absorbe de manera casi completa después de la administración oral porque es muy lipófilo. Experimenta efecto de primer paso, y sólo alrededor de 25% de una dosis administrada

alcanza la circulación. El volumen de distribución del *propranolol* administrado por vía oral es muy grande (4 L/kg), y el fármaco cruza con facilidad la barrera hematoencefálica. El *propranolol* sufre metabolismo extenso, y la mayoría de los metabolitos se excretan en la orina.

3. Efectos terapéuticos

a. Hipertensión: El *propranolol* reduce la presión arterial en la hipertensión mediante diferentes mecanismos de acción. El descenso del gasto cardíaco es el mecanismo primario, pero la inhibición de la liberación renal de renina y la disminución del flujo eferente simpático a partir del SNC contribuyen también al efecto antihipertensivo del *propranolol* (v. pág. 233).

b. Migraña: El *propranolol* es eficaz también para reducir los episodios de migraña cuando se utiliza de forma profiláctica (v. pág. 556). Los antagonistas β son útiles en el tratamiento de la migraña crónica, donde reducen la incidencia e intensidad de los ataques. [Nota: en los ataques de migraña suele emplearse el tratamiento con *sumatriptán* u otros fármacos.]

c. Hipertiroidismo: El *propranolol* y otros antagonistas adrenérgicos β son eficaces para atenuar la estimulación simpática generalizada que ocurre en el hipertiroidismo. En el hipertiroidismo agudo (tormenta tiroidea), los antagonistas β pueden salvar la vida del paciente al protegerlo frente a la aparición de arritmias cardíacas graves.

d. Angina de pecho: El *propranolol* disminuye los requerimientos de oxígeno del miocardio, de modo que es eficaz para reducir el dolor precordial de esfuerzo, habitual en la angina. Por consiguiente, el *propranolol* es útil en el tratamiento crónico de la angina estable, pero no en el tratamiento agudo. Con su empleo aumenta la tolerancia al ejerciciomoderado, lo que puede demostrarse por la mejora del electrocardiograma. Sin embargo, el tratamiento con *propranolol* no permite realizar ejercicios físicos intensos como, por ejemplo, el tenis.

e. Infarto de miocardio: El *propranolol* y otros antagonistas adrenérgicos β ejercen un efecto protector sobre el miocardio. Así pues, los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio parecen estar protegidos frente a un segundo ataque cardíaco con el uso profiláctico de antagonistas β. Además, la administración de un fármaco de esta clase inmediatamente después de sufrir el infarto reduce su tamaño y acelera la recuperación. El mecanismo de estos efectos puede consistir en un bloqueo de las acciones que ejercen las catecolaminas circulantes, que aumentarían las demandas de oxígeno de un miocardio que ya se halla isquémico. El *propranolol* reduce también la incidencia de muertes súbitas por arritmia postinfarto.

4. Efectos adversos

a. Broncoconstricción: El *propranolol* desencadena un efecto adverso grave, potencialmente letal si se administra a un asmático (fig. 7.9), ya que la contracción inmediata del músculo liso bronquiolar impide la entrada de aire en los pulmones. Se han descrito muertes por asfixia en asmáticos a quienes se ha administrado el fármaco de forma inadvertida. Por lo tanto, nunca debe utilizarse el *propranolol* en el tratamiento de un individuo afectado de EPOC o asma.

b. Arritmias: El tratamiento con antagonistas adrenérgicos β no debe suspenderse nunca bruscamente por el riesgo de desencadenar arritmias cardíacas, que pueden ser graves. Estos fármacos se han de retirar gradualmente en el transcurso de una semana. El tratamiento a largo plazo con un antagonista β conduce a una regulación al alza de los receptores β. Al abandonar el tratamiento, los receptores aumentados pueden empeorar la angina o la hipertensión.

c. Trastornos sexuales: Debido a que la función sexual masculina ocurre mediante una activación adrenérgica α, los antagonistas β no influyen en la eyaculación normal ni en la función del

esfínter vesical interno. Sin embargo, algunos hombres sufren trastornos de la actividad sexual. Se desconocen los motivos, aunque éstos pueden ser independientes del bloqueo de los receptores β.

d. Trastornos metabólicos: El bloqueo β disminuye la glucogenólisis y la secreción de glucagon. Puede producirse una hipoglucemia en ayuno. Además, los bloqueadores β pueden prevenir los efectos contrarregulatorios de las catecolaminas durante la hipoglucemia. Se embota la percepción de signos y síntomas como temblor, taquicardia y nerviosismo. [Nota: se prefieren los bloqueadores β cardioselectivos para tratar a pacientes asmáticos que usan insulina (véase Antagonistas selectivos β_1).] Una función importante de los receptores β es movilizar moléculas energéticas como las de ácidos grasos libres. [Nota: se activan las lipasas de los adipocitos, lo que induce el metabolismo de triglicéridos a ácidos grasos libres.] Los pacientes a quienes se administran bloqueadores β no selectivos tienen aumento de lipoproteínas de baja densidad (colesterol «malo»), elevación de los triglicéridos y reducción de lipoproteínas de alta densidad (colesterol «bueno»). Por otra parte, el perfil lipídico del suero de los pacientes con dislipidemia mejora con el uso de antagonistas selectivos β_1, como *metoprolol*.

e. Efectos en el SNC: El *propranolol* tiene numerosos efectos media-dos por el SNC, como depresión, vértigo, letargo, fatiga, debilidad, trastornos visuales, alucinaciones, pérdida de la memoria a corto plazo, labilidad emocional, sueños vívidos (incluidas pesadillas), disminución del desempeño y depresión, manifestada por insomnio.

f. Interacciones farmacológicas: Los fármacos que interfieren en el metabolismo del *propranolol*, como la *cimetidina*, la *fluoxetina*, la *paroxetina* y el *ritonavir*, pueden potenciar sus efectos antihipertensivos. Por el contrario, los fármacos que estimulan dicho meta-bolismo, como los barbitúricos, la *fenitoína* y la *rifampicina*, pueden disminuir sus efectos.

B. Timolol y nadolol: antagonistas β no selectivos

El *timolol* y el *nadolol* también bloquean los adrenorreceptores β_1 y β_2 y son más potentes que el *propranolol*. El *nadolol* posee una acción muy prolongada (v. fig. 7.7). El *timolol* reduce la producción del humor acuoso ocular y se usa tópicamente en el tratamiento del glaucoma crónico de ángulo abierto y, ocasionalmente, en el tratamiento sistémico de la hipertensión.

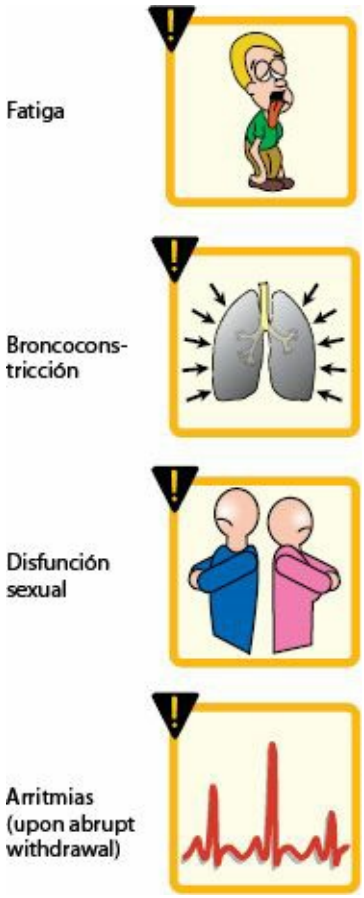


Figura 7.9
Efectos adversos observados habitualmente en los individuos tratados con propranolol.

CLASE DE FÁRMACO	FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
Antagonistas adrenérgicos β (tópicos)	*Bataxolol, carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol*	Decremento de la producción de humor acuoso	Irritación ocular; contraindicados en pacientes con asma, enfermedad obstructiva de vías respiratorias, bradicardia e insuficiencia cardiaca congestiva
Agonistas adrenérgicos α (tópicos)	*Apraclonidina, brimonidina*	Decremento de la producción de humor acuoso y aumento del flujo de salida de éste	Hiperemia e irritación ocular, reacciones oculares, malestar general y cefalea
Agonistas colinérgicos (tópicos)	*Pilocarpina, carbacol*	Aumento del flujo de salida de humor acuoso	Dolor ocular o frontal, aumento de miopía, pérdida de la agudeza visual
Análogos de prostaglandina (tópicos)	*Latanoprost, travoprost, bimatoprost*	Aumento del flujo de salida de humor acuoso	Hiperemia e irritación ocular, aumento de la pigmentación del iris y crecimiento excesivo de las pestañas
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (tópicos y sistémicos)	*Dorzolamida* y *brinzolamida* (tópicos), *acetazolamida* y *metazolamida* (orales)	Aumento del flujo de salida de humor acuoso	Miopía transitoria, náuseas, diarrea, pérdida de apetito y sentido del gusto, cálculos renales (fármacos orales)

Figura 7.10
Clases de fármacos empleados en el tratamiento del glaucoma.

1. **Tratamiento del glaucoma:** Los bloqueadores β, como *timolol*, *beta-xolol* o *carteolol* tópicos, son eficaces para reducir la presión intraocular en el glaucoma. Lo hacen al reducir la secreción de humor acuoso por el cuerpo ciliar. Muchos pacientes con glaucoma se han mantenido con estos fármacos por años. Dichos medicamentos no afectan la capacidad del ojo de enfocarse para la visión cercana ni cambian el tamaño pupilar, como lo hacen los colinérgicos. Cuando se administran por vía ocular, el inicio es de unos 30 min, y el efecto dura 12 a 24 h. Sin embargo, en

un ataque agudo de glaucoma, la *pilocarpina* sigue siendo el fármaco de elección. Los bloqueadores β sólo se usan para el tratamiento crónico de esta enfermedad. En la figura 7.10 se resumen otros fármacos usados para tratar el glaucoma.

C. Acebutolol, atenolol, metoprolol y esmolol: antagonistas β_1 selectivos

Con el fin de eliminar el efecto broncoconstrictor no deseado (efecto β_2) del *propranolol* en los pacientes asmáticos, se han desarrollado fármacos que bloquean de forma predominante los receptores β_1. Los antagonistas β cardioselectivos, como el *acebutolol*, el *atenolol* y el *metoprolol*, antagonizan los receptores β_1 a dosis de 50 a 100 veces menores que las requeridas para bloquear los receptor β_2. Esta cardioselectividad es más pronunciada a dosis bajas, y se pierde a dosis altas. [Nota: el *acebutolol* posee una cierta actividad agonista intrínseca.]

1. Acciones: Estos fármacos reducen la presión arterial en la hipertensión y aumentan la tolerancia al ejercicio en la angina (v. fig. 7.8). La semivida del *esmolol* es muy breve (v. fig. 7.7) debido al metabolismo de un enlace éster. Se administra sólo por vía i.v. si se requiere en la cirugía o procedimientos diagnósticos (p. ej., citoscopía). A diferencia del *propranolol*, los antagonistas cardioespecíficos ejercen un efecto relativamente escaso sobre la función pulmonar, la resistencia periférica y el metabolismo de los carbohidratos. Sin embargo, hay que controlar cuidadosamente a los asmáticos que reciben estos fármacos para cerciorarse de que la actividad respiratoria no resulta afectada. El *nebivolol* también posee propiedades vasodilatadoras mediadas por el óxido nitroso.

2. Uso terapéutico en la hipertensión: Los antagonistas β cardioselectivos son útiles en los pacientes hipertensos cuya función pulmonar está alterada. Dado que estos fármacos ejercen un efecto menor sobre los receptores β_2 vasculares periféricos, es menos frecuente que provoquen frialdad en las extremidades, un efecto adverso común del tratamiento con antagonistas β. Los antagonistas β cardioselectivos son útiles en los pacientes hipertensos diabéticos que reciben insulina o hipoglucemiantes orales.

D. Pindolol y acebutolol: antagonistas con actividad agonista parcial

1. Acciones

a. Cardiovascular: El *acebutolol* y el *pindolol* no son antagonistas puros, pues tienen la capacidad de estimular débilmente los receptores β_1 y β_2 (fig. 7.11) y se dice que tienen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI). Estos agonistas parciales estimulan el receptor β al que se hallan unidos, pero inhiben la estimulación por las catecolaminas endógenas más potentes, *adrenalina* y noradrenalina. El resultado de estas acciones opuestas es un efecto mucho menor sobre la frecuencia y el gasto cardíacos, en comparación con el que ejercen los antagonistas β sin ASI.

b. Menores efectos metabólicos: Los antagonistas con ASI minimizan los trastornos metabólicos de los lípidos e hidratos de carbono que sí se observan con otros antagonistas β.

2. Uso terapéutico en la hipertensión: Los antagonistas β con ASI son eficaces en los pacientes hipertensos con bradicardia moderada, porque el efecto bradicardizante es menos pronunciado con estos fármacos. El metabolismo de los carbohidratos resulta menos afectado con el *acebutolol* y el *pindolol* que con el *propranolol*, de modo que estos dos fármacos son útiles en el tratamiento de los pacientes diabéticos. [Nota: los antagonistas β con ASI no se utilizan como fármacos antiarrítmicos

por su efecto agonista parcial.] En la figura 7.12 se resumen algunas de las indicaciones de los antagonistas β.

E. Labetalol y carvedilol: antagonistas de los adrenorreceptores α y β

1. **Acciones:** L*abetalol* y *carvedilol* son antagonistas β reversibles con acciones α_1 concomitantes; producen vasodilatación periférica con descenso de la presión arterial. Se diferencian de los demás antagonistas β en que provocan vasoconstricción periférica y, por lo tanto, son útiles para tratar a los pacientes hipertensos en quienes no es deseable aumentar la resistencia vascular periférica. No alteran los niveles séricos de lípidos ni la glucemia. El *carvedilol* disminuye además la peroxidación de los lípidos y el engrosamiento de la pared vascular, efectos que son benéficos en caso de insuficiencia cardíaca.

2. **Uso terapéutico en la hipertensión:** El *labetalol* es útil para tratar a los pacientes ancianos o de raza negra con hipertensión que no deben ver aumentada su resistencia vascular periférica. [Nota: en general, los pacientes hipertensos de raza negra no se controlan adecuadamente con los antagonistas β.] El *labetalol* puede emplearse como alternativa a la *metildopa* en el tratamiento de la hipertensión gravídica. Se utiliza también por vía i.v. para tratar las emergencias hipertensivas, ya que puede provocar un rápido descenso de la presión arterial (v. pág. 240). La administración aguda de bloqueadores β puede desencadenar insuficiencia cardíaca congestiva o empeorarla. Sin embargo, en ensayos clínicos grandes se han observado beneficios clínicos con *carvedilol* y con *metoprolol* y *bisoprolol* en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca crónica estable. Se ha demostrado asimismo que estos fármacos reducen la mortalidad y las hospitalizaciones. El *carvedilol* también se usa para prevenir la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca.

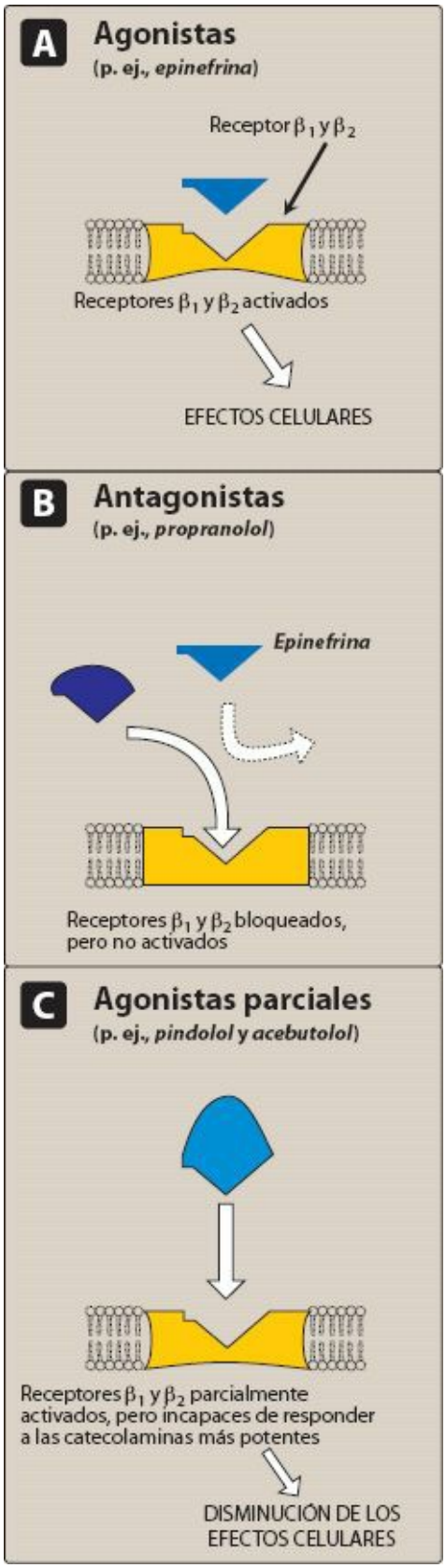


Figura 7.11
Comparación de los agonistas, antagonistas y agonistas parciales de los adrenorreceptores β.

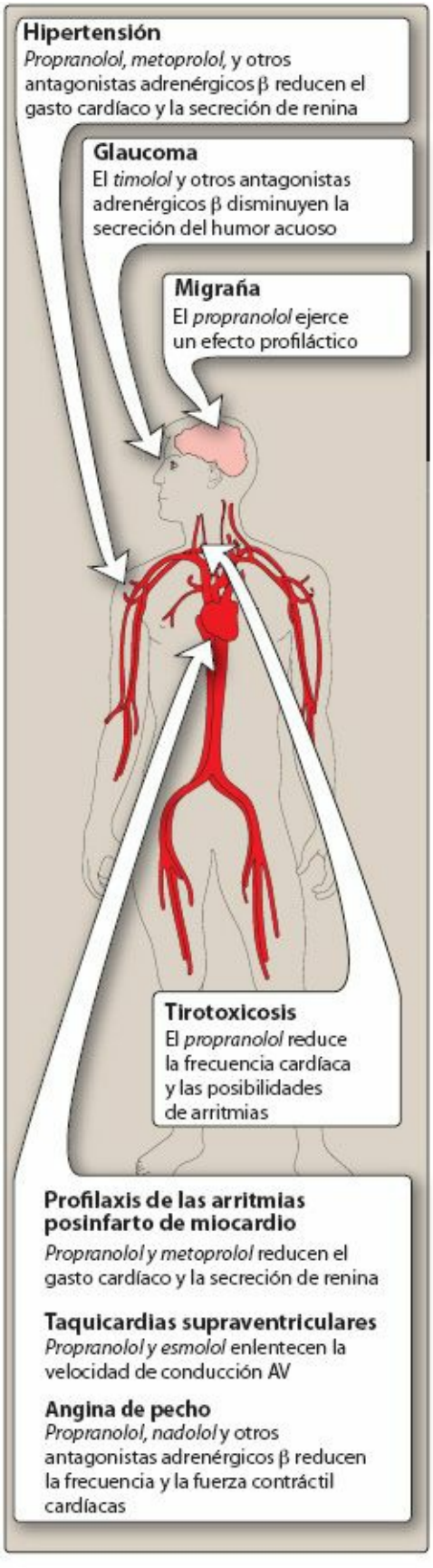


Figura 7.12
Algunas aplicaciones clínicas de los antagonistas adrenérgicos β. AV, auriculoventricular.

3. Efectos adversos: La hipotensión ortostática y el mareo se asocian con el bloqueo α_1. En la figura 7.13 se resume la especificidad por los receptores y los usos de los antagonistas adrenérgicos β.

IV. FÁRMACOS QUE AFECTAN LA LIBERACIÓN O CAPTACIÓN DE

Como se señala en la página 127, algunos agonistas, como la *anfetamina* y la *tiramina*, no actúan directamente sobre los adrenorreceptores, sino que ejercen sus efectos indirectamente sobre la neurona adrenérgica a través de la liberación del neurotransmisor de las vesículas de almacenamiento. De modo similar, algunos fármacos actúan sobre la neurona adrenérgica para interferir en la liberación del neurotransmisor o para alterar la captación de éste por el nervio adrenérgico. Sin embargo, debido a la aparición de nuevos fármacos, más eficaces y con menos efectos adversos, estos fármacos raras veces se utilizan con fines terapéuticos, si bien se incluyen en el presente capítulo por sus peculiares mecanismos de acción y su valor histórico.

A. Reserpina

La *reserpina*, un alcaloide vegetal, bloquea el transporte de las aminas biógenas noradrenalina, *dopamina* y *serotonina* desde el citoplasma hacia las vesículas de almacenamiento en los nervios adrenérgicos de todos los tejidos del organismo, transporte que es dependiente de Mg^{2+}/trifosfato de adenosina, y que provoca en último término el agotamiento de dichas aminas biógenas. En general, se altera la función simpática por la disminución de la liberación de noradrenalina. La acción del fármaco es de comienzo lento y prolongada, ya que sus efectos persisten durante muchos días después de suspender su administración.

B. Guanetidina

La *guanetidina* bloquea la liberación de la noradrenalina almacenada y la desplaza de las vesículas de almacenamiento (provocando un aumento transitorio de la presión arterial). Estas acciones provocan un agotamiento gradual de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas, a excepción de las del SNC. En general, la *guanetidina* causa hipotensión ortostática e interfiere en la función sexual masculina. La hipersensibilidad a la noradrenalina por agotamiento de la amina puede originar crisis hipertensivas en los pacientes con feocromocitoma.

C. Cocaína

La *cocaína* es una droga muy difundida y adictiva. El principal mecanismo de acción que subyace a sus efectos centrales y periféricos es bloqueo de la recaptura de las monoaminas (noradrenalina, serotonina y *dopamina*) por las terminales sinápticas desde las cuales se liberan estos neurotransmisores (fig. 10.6). Este bloqueo es causado por la unión de la *coca-ína* a los transportadores de recaptación monoaminérgica y, por tanto, potencia y prolonga las acciones de esas monoaminas en el sistema nervioso central y el periférico. En particular, la prolongación de los efectos dopaminérgicos en el sistema del placer del encéfalo (sistema límbico) produce la intensa euforia que la cocaína causa en un principio. El consumo crónico de *cocaína* agota la *dopamina*. Este agotamiento inicia el círculo vicioso de ansia de *cocaína* que de manera temporal alivia la depresión grave. Véase en la página 126 una exposición más completa de las acciones de la *cocaína*.

FÁRMACO	ESPECIFICIDAD POR LOS RECEPTORES	USOS TERAPÉUTICOS
Propranolol	β_1, β_2	Hipertensión Glaucoma Migraña Hipertiroidismo Angina de pecho Infarto de miocardio
Nadolol	β_1, β_2	Hipertensión
Timolol	β_1, β_2	Glaucoma, Hipertensión
Acebutolol[1] *Atenolol* *Esmolol* *Metoprolol*	β_1	Hipertensión
Nebivolol	β_1, NO ↑	Hipertensión
Pindolol[1]	β_1, β_2	Hipertensión
Carvedilol *Labetalol*	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Hipertensión Insuficiencia cardíaca congestiva

Figura 7.13 Resumen de los antagonistas adrenérgicos β. [1]*Acebutolol* y *pindolol* son agonistas parciales.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta:

7.1 En la gráfica siguiente se representan los cambios en la presión arterial causados por la administración i.v. de epinefrina, antes y después de un fármaco desconocido X.



¿Cuál de las siguientes sustancias tiene más probabilidades de ser el fármaco X?

A. Atropina.

B. Fenilefrina.

C. Fisostigmina.

D. Prazosina.

E. Propranolol.

Respuesta correcta = D. La dosis de epinefrina ha aumentado las presiones sistólica y diastólica; sin embargo, como la epinefrina dilata algunos lechos vasculares y contrae otros, el aumento de la presión diastólica no es tan pronunciado. La presión diferencial está muy aumentada. Un antagonista α como la prazosina impide los efectos vasoconstrictores periféricos de la epinefrina, dejando sin oposición el efecto vasodilatador (estimulación β_2). Esta acción da lugar a un marcado descenso de la presión diastólica, junto a un ligero aumento de la presión sistólica debido al incremento del gasto cardíaco. Este fenómeno se conoce como «inversión de

la epinefrina» y es característico de la acción de los antagonistas α sobre los efectos cardiovasculares de la epinefrina. Ninguno de los otros fármacos citados posee actividad antagonista α y, por lo tanto, no pueden producir esta interacción.

7.2 Un hombre de 38 años ha iniciado recientemente una monoterapia para su hipertensión leve. En la última visita al consultorio se queja de cansancio y de que no es capaz de jugar 3 sets de tenis. ¿Cuál de los siguientes fármacos está tomando con mayor probabilidad para tratar la hipertensión?

A. Salbutamol.
B. Atenolol.
C. Efedrina.
D. Fentolamina.
E. Prazosina.

Respuesta correcta = B. El atenolol es un antagonista β_1 eficaz en la reducción de la presión arterial en los pacientes hipertensos. Los efectos adversos de los antagonistas β incluyen la fatiga y la intolerancia al ejercicio. El salbutamol y la efedrina no son medicamentos antihipertensivos. La fentolamina y la prazosina lo son, pero los efectos adversos de los antagonistas α no coinciden con los mencionados síntomas.

7.3 Un varón asmático de 60 años acude a una visita de control y se queja de cierta dificultad para iniciar la micción. En la exploración física, la presión arterial es de 160/100 mmHg y existe una ligera hipertrofia prostática. ¿Cuál de los siguientes medicamentos sería útil para tratar ambos procesos?

A. Doxazosina.
B. Labetalol.
C. Fentolamina.
D. Propranolol.
E. Isoprenalina.

Respuesta correcta = A. La doxazosina es un antagonista competitivo en el receptor α_1 y reduce la presión arterial. Además, bloquea los receptores α en el músculo liso del cuello vesical y de la próstata, lo que mejora el flujo uninario. El labetalol y el propranolol, aunque son eficaces para tratar la hipertensión, están contraindicados en el asma y no mejoran el flujo de orina. La fentolamina presenta demasiados efectos adversos para utilizarla como agente antihipertensivo. La isoprenalina es un agonista β y no se emplea como antihipertensivo; tampoco influye en la función urinaria.

SECCIÓN III

Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

Enfermedades neurodegenerativas 8

I. ANTECCEDENTES

La mayoría de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) lo hacen a causa de una alteración de algún paso en el proceso de neurotransmisión. Los fármacos que actúan sobre el SNC pueden influir de forma presináptica en la producción, almacenamiento, liberación o finalización de la acción de los neurotransmisores (NT). Otros fármacos pueden activar o bloquear los receptores postsinápticos. En el presente capítulo se ofrece una visión de conjunto del SNC y se centra la atención en aquellos NT que inter-vienen en las acciones de los fármacos que son clínicamente útiles para el SNC. Estos conceptos son valiosos para comprender la etiología y las estrategias de tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de la enfermedad de Alzheimer, los dos trastornos neurodegenerativos que responden al tratamiento farmacológico (fig. 8.1).

II. NEUROTRANSMISIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En muchos aspectos, el funcionalismo básico de las neuronas en el SNC es similar al del sistema nervioso autónomo (SNA), descrito en el capítulo 3. Por ejemplo, la transmisión de la información en el SNC y en la periferia comprende en ambos casos la liberación de NT que difunden a través del espacio sináptico para unirse a receptores específicos sobre la neurona postsináptica. En ambos sistemas, el reconocimiento del neurotransmisor por parte del receptor de la membrana de la neurona postsináptica desencadena ciertos cambios intracelulares. Sin embargo, existen diversas diferencias básicas entre las neuronas del SNA periférico y las del SNC. El sistema de circuitos del SNC es mucho más complejo que el del SNA, y el número de sinapsis es mucho mayor en el primero. El SNC, a diferencia del SNA periférico, contiene potentes redes de neuronas inhibidoras que se hallan en actividad constante para modular el ritmo de la transmisión neuronal. Además, el SNC se comunica a través de más de 10 (quizás 50) NT distintos. En cambio, el SNA utiliza sólo dos NT principales: la acetilcolina y la noradrenalina.



Figura 8.1
Resumen de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple y esclerosis amiotrófica lateral. Resumen de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple y esclerosis amiotrófica lateral (EAL).

III. POTENCIALES SINÁPTICOS

En el SNC, los receptores de la mayoría de las sinapsis están acoplados a canales iónicos; es decir, la unión del neurotransmisor con los receptores de la membrana postsináptica da lugar a una apertura rápida y transitoria de dichos canales, lo cual permite que determinados iones, dentro y fuera de la membrana celular, fluyan según sus gradientes de concentración. El cambio consiguiente en la composición iónica a uno y otro lado de la membrana neuronal altera el potencial postsináptico, con despolarización o hiperpolarización de la membrana postsináptica, según los iones específicos que se desplacen y la dirección del desplazamiento.

A. Vías excitadoras

Los NT pueden dividirse en excitadores o inhibidores, según la acción que provocan. La estimulación de las neuronas excitadoras origina un movimiento iónico que da lugar a la despolarización de la membrana postsináptica. Estos potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) se generan por los fenómenos siguientes: *1)* la estimulación de una neurona excita-dora produce la liberación de las moléculas del neurotransmisor, por ejemplo el glutamato o la acetilcolina, que se unen a los receptores situados sobre la membrana celular postsináptica, ocasionando un aumento transitorio en la permeabilidad a los iones sodio (Na^+); *2)* la entrada de Na^+ causa una débil despolarización o PPSE, que desplaza el potencial postsináptico hacia su umbral de descarga; *3)* si aumenta el número de neuronas excitadoras estimuladas, se libera más cantidad de neurotransmisor excitador. Este hecho provoca finalmente que la despolarización PPSE de la célula postsináptica traspase el umbral y se genere un potencial de acción del tipo todo o nada. [Nota: la generación de un impulso nervioso refleja típicamente la activación de los receptores postsinápticos por miles de moléculas del neurotransmisor excitador liberadas a partir de múltiples fibras nerviosas.] (V. fig. 8.2 como ejemplo de vía excitadora.)

B. Vías inhibidoras

La estimulación de las neuronas inhibidoras origina un desplazamiento iónico que da lugar a hiperpolarización de la membrana postsináptica. Estos potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI) se generan por los fenómenos siguientes: *1)* la estimulación de las neuronas inhibidoras libera moléculas del neurotransmisor, por ejemplo, el ácido γ-aminobutírico (GABA) o la glicina, que se unen a los receptores de la membrana celular postsináptica, originando un aumento transitorio en la permeabilidad a determinados iones, como el potasio (K^+) y el cloro (Cl^-); *2)* la entrada de Cl^-y la salida de K^+causan una débil hiperpolarización o PPSI, que aleja el potencial postsináptico de su umbral de descarga, disminuyendo la generación de potenciales de acción. (V. fig. 8.3 como ejemplo de vía inhibidora.)

C. Efectos combinados de PPSE y PPSI

La mayoría de las neuronas del SNC reciben impulsos PPSE y PPSI. Por lo tanto, diferentes tipos de NT pueden actuar sobre la misma neurona, pero cada uno de ellos se fija sobre su propio receptor específico. La acción resultante global se debe a la suma algebraica de las acciones individuales de los distintos NT sobre la neurona. Los NT no se distribuyen uniformemente en el SNC, sino que se localizan en grupos específicos de neuronas cuyos axones establecen sinapsis con regiones específicas del cerebro. De esta forma, muchos tractos neuronales parecen hallarse codificados químicamente, lo que permite disponer de más oportunidades para la modulación selectiva de ciertas vías neuronales.

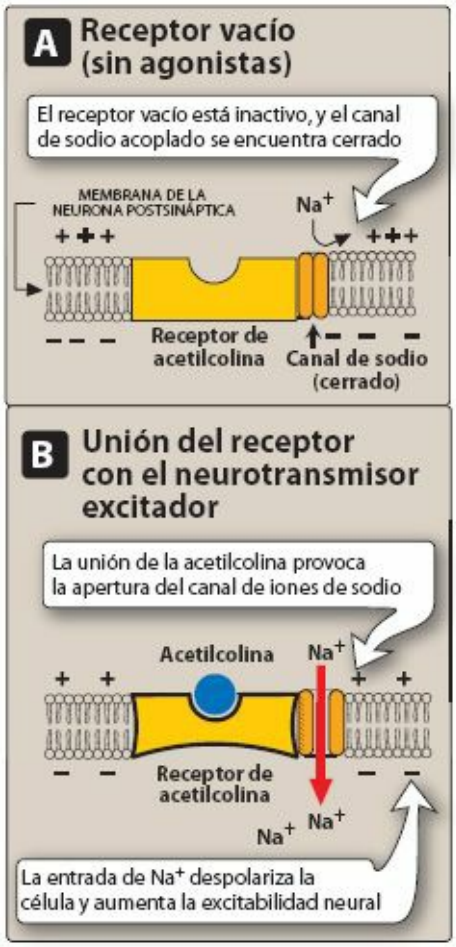


Figura 8.2
La unión del neurotransmisor excitador, la acetilcolina, causa la despolarización de la neurona.

IV. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Entre las enfermedades neurodegenerativas del SNC cabe destacar la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Estos procesos devastadores se caracterizan por la pérdida progresiva de determinadas neuronas en áreas cerebrales circunscritas, con trastornos característicos del movimiento, la cognición o ambos. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, mientras que la enfermedad de Parkinson se asocia con una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. El más prevalente de estos trastornos es la enfermedad de Alzheimer, con un número estimado de 4 millones de personas afectadas en el año 2000. Se espera que dicho número vaya en aumento, ya que la proporción de individuos de edad avanzada aumenta de forma constante.

V. GENERALIDADES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El parkinsonismo es un trastorno neurológico progresivo de los movimientos musculares que se caracteriza por temblores, rigidez muscular, bradicinesia (lentitud al iniciar y realizar movimientos voluntarios) y trastornos posturales y de la marcha. En la mayoría de los casos afecta a personas de más de 65 años, entre los cuales la incidencia es de 1:100 aproximadamente.

A. Etiología

En la mayoría de los pacientes se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson. El proceso está relacionado con la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, con la

consiguiente disminución de las acciones dopaminérgicas en el cuerpo estriado (partes del sistema de ganglios basales del cerebro que intervienen en el control motor). La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se pone de manifiesto a través de una menor captación global de los precursores de la dopamina en esta región, lo que puede visualizarse mediante la utilización del análogo de la dopamina, la *fluorodopa*, en la tomografía por emisión de positrones (fig. 8.4). Los factores genéticos no desempeñan un papel dominante en la etiología de la enfermedad de Parkinson, aunque pueden ejercer cierta influencia en la susceptibilidad individual a la enfermedad. Cada vez parece más probable que exista un factor ambiental, hasta el momento no identificado, que tenga un papel en la pérdida de neuronas dopaminérgicas.

1. **Sustancia negra:** Forma parte del sistema extrapiramidal y es el origen de las neuronas dopaminérgicas que finalizan en el cuerpo estriado (en rojo en la fig. 8.5). Cada neurona dopaminérgica establece miles de contactos sinápticos en el interior del neoestriado y, por lo tanto, modula la actividad de un gran número de células. Estas proyecciones dopaminérgicas procedentes de la sustancia negra se descargan tónicamente en vez de hacerlo en respuesta a determinados movimientos musculares o impulsos aferentes sensitivos. Por lo tanto, el sistema dopaminérgico ejerce al parecer una influencia tónica basal continuada sobre la actividad motora, en vez de participar en movimientos específicos.

2. **Neoestriado:** Normalmente está conectado a la sustancia negra por neuronas (en color naranja en la fig. 8.5) que secretan el transmisor inhibidor GABA en sus terminaciones en la sustancia negra. A su vez, las células de la sustancia negra proyectan neuronas (en rojo en la fig. 8.5) hacia el neoestriado, que secretan el transmisor inhibidor dopamina en sus terminaciones. Esta mutua vía inhibidora mantiene normalmente cierto grado de inhibición de las dos áreas separadas. En la enfermedad de Parkinson, la destrucción celular en la sustancia negra provoca la degeneración de las terminaciones nerviosas que secretan dopamina en el neoestriado. A consecuencia de ello, disminuye significativamente la influencia moduladora inhibidora que ejerce normalmente la dopamina sobre las neuronas colinérgicas del neoestriado, ocasionando una sobreproducción de acetilcolina por las neuronas estimuladoras (en verde en la fig. 8.5), o una relativa hiperactividad asociada a ésta. Este hecho pone en marcha una cadena de señales anormales que originan la pérdida de control de los movimientos musculares.

3. **Parkinsonismo secundario:** En raras ocasiones, una encefalitis vírica o pequeñas lesiones vasculares múltiples van seguidas de síntomas parkinsonianos. Ciertos fármacos, como las fenotiazinas y el *haloperidol*, cuya principal acción farmacológica es el bloqueo de los receptores de la dopamina en el cerebro, pueden producir también síntomas parkinsonianos. Estos fármacos no deben utilizarse en los individuos que presentan la enfermedad de Parkinson.

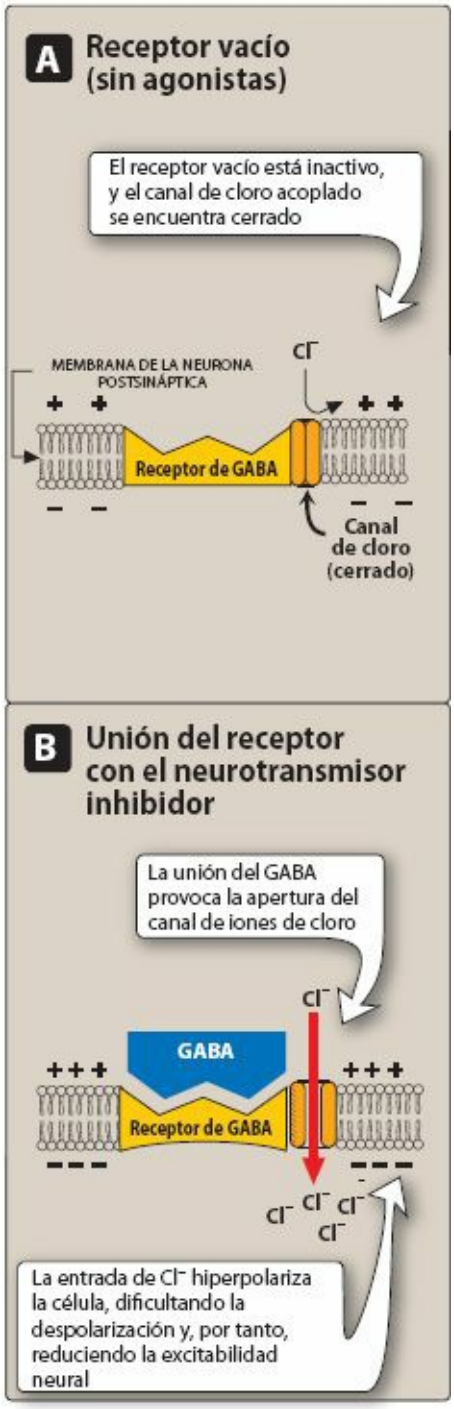


Figura 8.3
La unión del neurotransmisor inhibidor, el ácido γ-aminobutírico (GABA), causa una hiperpolarización de la neurona.

B. Estrategia de tratamiento

Además de la abundancia de neuronas dopaminérgicas inhibidoras, el neoestriado es también rico en neuronas colinérgicas excitadoras, que se oponen a la acción de la dopamina (v. fig. 8.5). Muchos de los síntomas del parkinsonismo reflejan un desequilibrio entre las neuronas colinérgicas excitadoras y las neuronas dopaminérgicas inhibidoras, cuyo número está muy reducido. El tratamiento va dirigido a restaurar la dopamina en los ganglios basales, así como a antagonizar el efecto excitador de las neuronas colinérgicas y restablecer el correcto equilibrio dopamina/acetilcolina. Dado que el tratamiento a largo plazo con *levodopa* queda limitado por las fluctuaciones que se producen en las respuestas terapéuticas, se han diseñado estrategias para que

los niveles de dopamina en el SNC se mantengan lo más constantes posible.

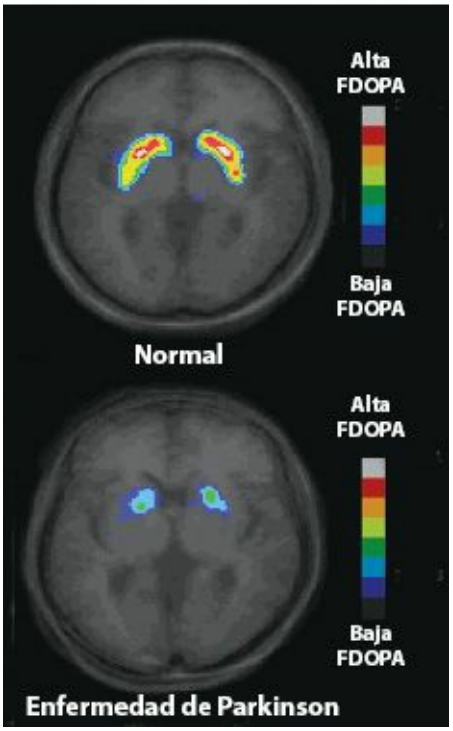


Figura 8.4
Tomografía por emisión de positrones del cerebro que muestra la diferencia en los niveles de †uorodopa (FDOPA) entre los sujetos con o sin enfermedad de Parkinson.

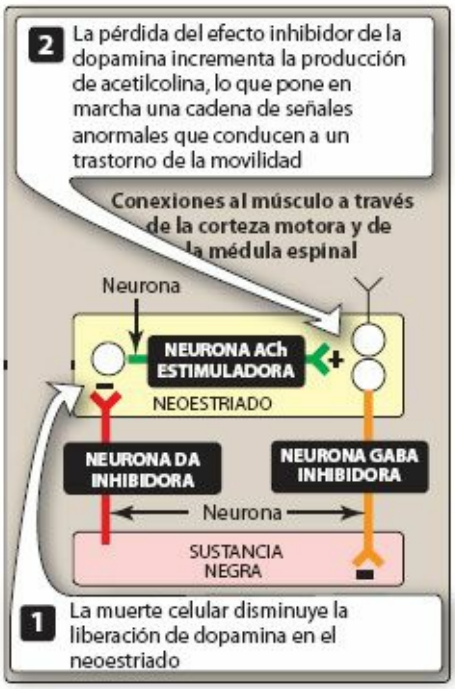


Figura 8.5
Papel de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson. ACh, acetilcolina; DA, dopamina; GABA, ácido γ-aminobutírico.

VI. FÁRMACOS USADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los fármacos actualmente disponibles ofrecen un alivio transitorio de los síntomas, pero no detienen

ni corrigen la degeneración neuronal causada por la enfermedad.

A. Levodopa y carbidopa

La *levodopa* es un precursor metabólico de la dopamina (fig. 8.6) que restaura la neurotransmisión dopaminérgica en el cuerpo estriado al aumentar la síntesis de dopamina en las neuronas supervivientes de la sustancia negra. En las fases iniciales de la enfermedad, el número de neuronas dopaminérgicas residuales en la sustancia negra (típicamente cerca del 20% con respecto a la normalidad) es suficiente para la conversión de la *levodopa* en dopamina. Por lo tanto, en los nuevos pacientes, la respuesta terapéutica a la *levodopa* es constante y raras veces se quejan de la desaparición de los efectos del fármaco. Desafortunadamente, con el paso del tiempo va disminuyendo el número de neuronas capaces de captar la *levodopa* administrada de forma exógena y convertirla en dopamina para su subsiguiente almacenamiento y liberación. Como consecuencia, aparecen fluctuaciones en el control motor. El alivio proporcionado por la *levodopa* es sólo sintomático y su efecto dura el tiempo que el fármaco está en el organismo.

1. Mecanismo de acción

a. Levodopa. Dado que el parkinsonismo es consecuencia de un déficit de dopamina en determinadas regiones del cerebro, se han realizado intentos para reponer o compensar dicho déficit. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero su inmediato precursor, la *levodopa*, se transporta activamente al SNC, donde se con vierte en dopamina (v. fig. 8.6). Se requieren grandes dosis de *levodopa* porque gran parte del fármaco se descarboxila a dopamina en la periferia y esto provoca efectos adversos: náuseas, vómitos, arritmias cardíacas e hipotensión.

b. Carbidopa: Los efectos de la *levodopa* sobre el SNC pueden aumentarse considerablemente mediante la administración simultánea de *carbidopa*, un inhibidor de la dopa descarboxilasa que no atraviesa la barrera hematoencefálica. La *carbidopa* reduce el metabolismo de la *levodopa* en el tracto gastrointestinal (GI) y en los tejidos periféricos, aumentando así la disponibilidad de *levodopa* en el SNC. La adición de *carbidopa* disminuye de 4 a 5 veces la dosis necesaria de *levodopa*; por consiguiente, reduce también la intensidad de los efectos adversos debidos a la formación periférica de dopamina.

2. Acciones: La *levodopa* reduce la rigidez, los temblores y otros síntomas del parkinsonismo.

3. Usos terapéuticos: La combinación de *levodopa* con *carbidopa* es una pauta farmacológica potente y eficaz que actualmente se halla disponible para tratar la enfermedad de Parkinson. En cerca de dos tercios de los pacientes, esta combinación reduce sustancialmente la intensidad del proceso durante los primeros años de tratamiento. Al cabo de 3 a 5 años se produce una disminución típica de la respuesta.

4. Absorción y metabolismo: El fármaco se absorbe rápidamente en el intestino delgado (si no hay alimentos en su interior). La semivida de la *levodopa* es extremadamente breve (1-2 h), lo que causa fluctuaciones en su concentración plasmática y, consiguientemente, posibles oscilaciones en la respuesta motora que generalmente guardan relación con las concentraciones plasmáticas del fármaco, o bien pueden dar lugar al molesto fenómeno del «todo o nada» (*«on-off»*), en el que dichas oscilaciones motoras no están relacionadas de un modo simple con los niveles plasmáticos. Las fluctuaciones motoras pueden ser la causa de que el paciente pierda súbitamente la movilidad normal y presente temblores, calambres e inmovilidad. La ingestión de alimentos, especial-mente los ricos en proteínas, interfiere en el transporte de la *levodopa* al

SNC, ya que los aminoácidos neutros de moléculas voluminosas (p. ej., leucina e isoleucina) compiten con la *levodopa* por la absorción intestinal y el transporte a través de la barrera hematoencefálica. La *levodopa* se ha de administrar, por tanto, con el estómago vacío, 45 min antes de las comidas. La retirada del fármaco debe ser gradual.

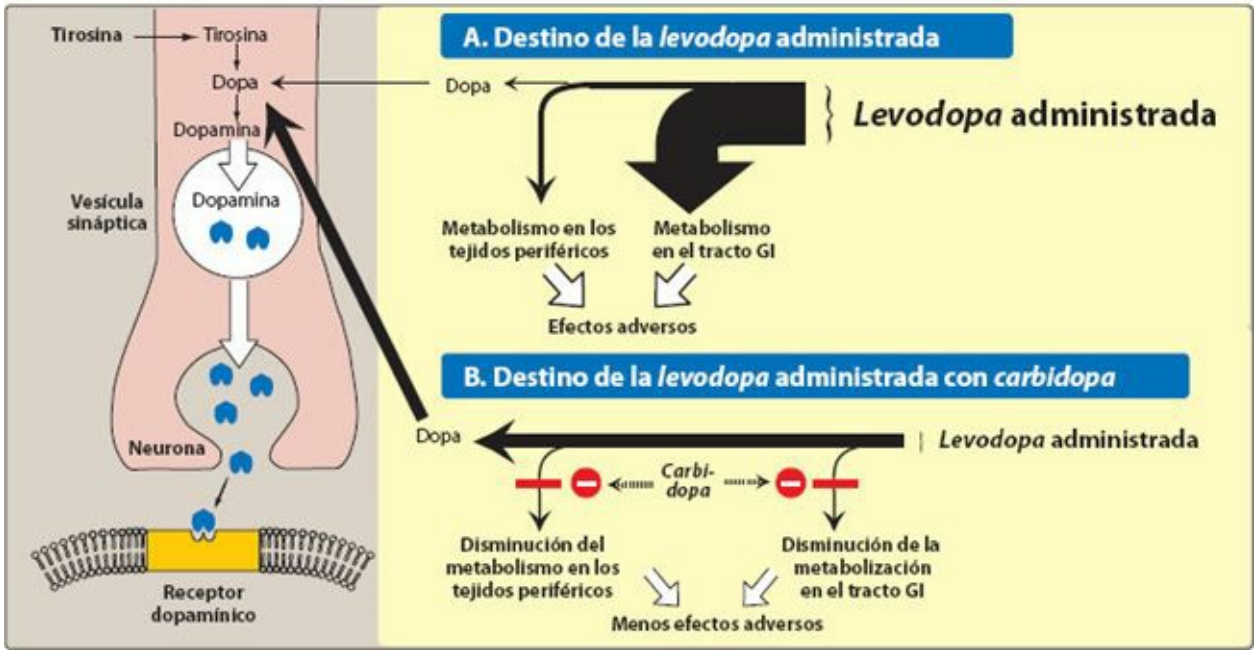


Figura 8.6
Síntesis de dopamina a partir de la *levodopa* en ausencia y presencia de *carbidopa*, un inhibidor de la dopamina descarboxilasa en los tejidos periféricos. GI, gastrointestinal.

5. Efectos adversos

a. Efectos periféricos: La aparición de anorexia, náuseas y vómitos ocurre por estimulación de la zona reflexógena quimiorreceptora bulbar (fig. 8.7). La taquicardia y los extrasístoles ventriculares se producen por la acción dopaminérgica sobre el corazón; también puede presentarse hipotensión. La acción adrenérgica sobre el iris causa midriasis y, en algunos individuos, se observan discrasias sanguíneas y positividad en la prueba de Coombs. La saliva y la orina adquieren un color parduzco debido a la producción de mela-nina por oxidación de la catecolamina.

b. Efectos sobre el SNC: Pueden aparecer alucinaciones visuales y auditivas, así como movimientos involuntarios (discinesias). Estos efectos sobre el SNC son los opuestos a los síntomas parkinsonianos y reflejan la hiperactividad de la dopamina en los receptores de los ganglios basales. La *levodopa* puede producir también alteraciones del estado de ánimo, depresión, psicosis y ansiedad.

6. Interacciones: La vitamina piridoxina (B_6) aumenta el desdoblamiento periférico de la *levodopa* y reduce su eficacia (fig. 8.8). La administración concomitante de *levodopa* e inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), como la *fenelzina*, puede producir una crisis hipertensiva por aumento de la producción de catecolaminas; por tanto, hay que adoptar precauciones cuando se usen simultáneamente. En muchos pacientes psicóticos, la *levodopa* exacerba los síntomas, posiblemente a causa de la producción de catecolaminas centrales. En los pacientes con glaucoma, el fármaco puede aumentar la presión intraocular. Hay que controlar con cuidado a los pacientes con cardiopatías debido al posible desarrollo de arritmias cardíacas. Los fármacos

antipsicóticos suelen estar contraindicados en los pacientes parkinsonianos porque bloquean intensamente los receptores de la dopamina y producen por sí mismos un síndrome parkinsoniano. Sin embargo, a veces se utilizan dosis bajas de ciertos fármacos antipsicóticos «atípicos» para tratar los síntomas psiquiátricos inducidos por la *levodopa*.

B. Selegilina y rasagilina

La *selegilina*, a dosis bajas o moderadas, inhibe selectivamente la MAO de tipo B (que metaboliza la dopamina), pero no inhibe la MAO de tipo A (que metaboliza la noradrenalina y la serotonina), a menos que se administre a dosis superiores a las recomendadas, con la consiguiente pérdida de su selectividad. Al disminuir el metabolismo de la dopamina, la *selegilina* aumenta los niveles de dopamina en el cerebro (fig. 8.9) y refuerza las acciones de la *levodopa* cuando se administran estos dos fármacos conjuntamente. La *selegilina* reduce sustancialmente la dosis necesaria de *levodopa*. A diferencia de los inhibidores no selectivos de la MAO, la *gilina* tiene escaso potencial para causar crisis hipertensivas a las dosis recomendadas. Sin embargo, el fármaco pierde su selectividad si se administra a dosis elevadas y existe el riesgo de que aparezca una hipertensión grave. [Nota: los primeros informes sobre los posibles efectos neuroprotectores de la *selegilina* no han quedado confirmados en estudios posteriores a largo plazo.] Los metabolitos de la *selegilina* son la metanfetamina y la *anfetamina*, cuyas propiedades estimulantes pueden producir insomnio si se administra el fármaco después de media tarde. (V. pág. 158 para el uso de la *selegilina* en el tratamiento de la depresión). La *rasagilina*, un inhibidor irreversible y selectivo de la MAO tipo B cerebral, tiene una potencia cinco veces mayor que la *selegilina*. A diferencia de esta última, la *rasagilina* no se metaboliza en sustancias semejantes a la anfetamina.

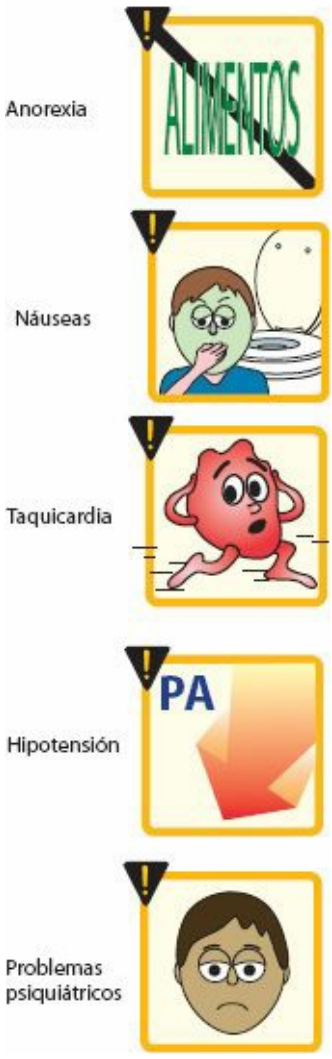


Figura 8.7
Efectos adversos de la *levodopa*. PA, presión arterial.

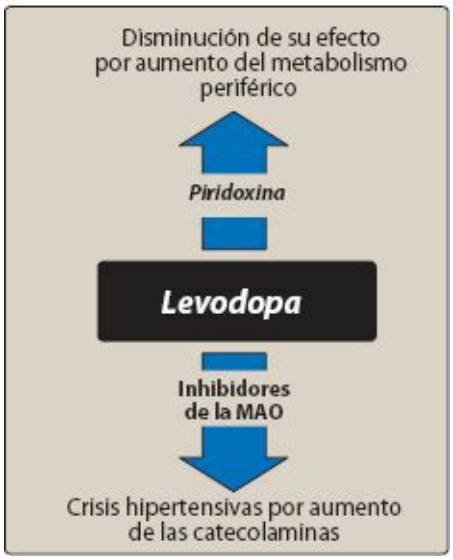


Figura 8.8
Algunas interacciones farmacológicas observadas con la *levodopa*. MAO, monoaminooxidasa.

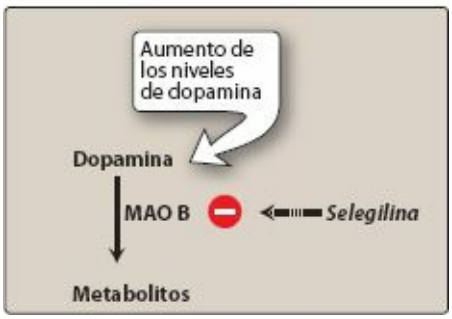


Figura 8.9
Acción de la *selegilina* en el metabolismo de la dopamina. MAO B, monoaminooxidasa de tipo B.

C. Inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa

Normalmente, la metilación de la *levodopa* por la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) a 3-*O*-metildopa es una vía menor del metabolismo de la *levodopa*. Sin embargo, cuando la actividad periférica de la dopamina descarboxilasa es inhibida por la *carbidopa*, se alcanza una concentración significativa de 3-*O*-metildopa, que compite con la *levodopa* por el transporte activo al SNC (fig. 8.10). La inhibición de la COMT por la *entacapona* o la *tolcapona* reduce las concentraciones plasmáticas de 3-*O*-metildopa, aumentando la captación central de *levodopa* y las concentraciones cerebrales de dopamina. Se ha demostrado que ambas sustancias reducen los síntomas de desaparición de la respuesta observados en los pacientes que reciben *levodopa-carbidopa*. La *entacapona* y la *tolcapona* son derivados del nitrocatecol que inhiben selectiva e irreversiblemente la COMT. Los dos fármacos difieren principalmente en su farmacocinética y algunos efectos adversos.

1. **Farmacocinética:** La absorción oral de ambos fármacos se produce fácilmente y no está influida por los alimentos. Se fijan extensamente a la albúmina plasmática (> 98%), con volúmenes de distribución limitados. A diferencia de la *entacapona*, la *tolcapona* atraviesa la barrera

hematoencefálica e inhibe la COMT en el SNC. Sin embargo, su acción terapéutica principal parece ser la inhibición de la COMT en la periferia. La acción de la *tolcapona* es relativamente prolongada (debido probablemente a su afinidad hacia la enzima) en comparación con la *entacapona*, que requiere una administración más frecuente. Ambos fármacos se metabolizan ampliamente y se eliminan a través de las heces y la orina. Es posible que sea necesario ajustar las dosis en los pacientes afectados de cirrosis moderada o grave.

2. **Efectos adversos:** Ambos fármacos presentan efectos adversos en los pacientes que reciben *levodopa-carbidopa.* Éstos son: diarrea, hipotensión postural, náuseas, anorexia, discinesias, alucinaciones y trastornos del sueño. Un efecto de mayor gravedad, la necrosis hepática fulminante, se ha asociado con el uso de la *tolcapona*. Por lo tanto, este fármaco debe usarse sólo con un control apropiado de la función hepática, cuando hayan fracasado otras modalidades terapéuticas. La *entacapona* no presenta esta toxicidad y ha reemplazado en gran parte a la *tolcapona.*



Figura 8.10
Efecto de la *entacapona* sobre la concentración de dopa en el sistema nervioso central (SNC). COMT, catecol-*O*-metiltransferasa.



Figura 8.11
Algunos efectos adversos de los agonistas dopamínicos. PA, presión arterial.

D. Agonistas de los receptores de la dopamina

En este grupo de compuestos antiparkinsonianos se incluyen la *bromocriptina*, un derivado del cornezuelo de centeno, y otros nuevos fármacos no ergotamínicos: el *ropinirol*, el *pramipexol* y la *rotigotina*. Estos fármacos tienen acciones más prolongadas que la *levodopa* y por ello han sido eficaces en los pacientes que presentan fluctuaciones en la respuesta a la *levodopa*. El tratamiento inicial con estos principios activos se asocia especialmente con un menor riesgo de desarrollar discinesias y fluctuaciones motoras, en comparación con los pacientes cuyo tratamiento se inicia con *levodopa*. La *bromocriptina*, el *pramipexol* y el *ropinirol* son eficaces en los pacientes con enfermedad de Parkinson en fase avanzada y complicada con fluctuaciones motoras y discinesias. Sin embargo, estos fármacos son ineficaces en los pacientes sin respuesta terapéutica a la *levodopa*. La *apomorfina* se utiliza también en los estados graves y avanzados de la enfermedad, como agonista de la dopamina inyectable para complementar las medicaciones por v.o. que se prescriben habitualmente.

1. **Bromocriptina:** Es un derivado del alcaloide vasoconstrictor ergotamina y un agonista de los receptores de la dopamina. Las dosis se aumentan gradualmente en el plazo de 2 a 3 meses. Sus efectos adversos limitan en gran medida la utilidad de los agonistas de la dopamina (fig.8.11). Las acciones de la *bromocriptina* son similares a las que ejerce la *levodopa*, aunque es más frecuente la aparición de alucinaciones, estado confusional, delirio, náuseas e hipotensión

ortostática, mientras que las discinesias son menos comunes. En los procesos psiquiátricos, la *bromocriptina* y la *levodopa* pueden empeorar el estado mental. Pueden presentarse trastornos cardíacos graves, sobre todo en los pacientes con historia de infarto de miocardio. En las vasculopatías periféricas empeora el vasoespasmo y en los pacientes con úlcera péptica se produce un empeoramiento ulceroso. Dado que la *bromocriptina* es un derivado ergotamínico, puede producir fibrosis pulmonar y retroperitoneal.

2. **Apomorfina, pramipexol, ropinirol y rotigotina:** Son agonistas no ergotamínicos de la dopamina cuyo uso se ha autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El *pramipexol* y el *ropinirol* son agonistas de los receptores de la dopamina. La *apomorfina* y la *rotigotina* son unos nuevos agonistas de la dopamina en presentación inyectable y transdérmica, respectivamente. La *apomorfina* va destinada al tratamiento agudo del fenómeno «*off*» de hipomovilidad. Estos fármacos alivian los déficit motores en los pacientes que no han recibido *levodopa* con anterioridad y en aquellos con enfermedad de Parkinson avanzada que toman *levodopa*. Los agonistas de la dopamina pueden retrasar la necesidad de emplear *levodopa* en las fases iniciales de la enfermedad de Parkinson y permitir el uso de dosis más bajas de ésta en la enfermedad avanzada. A diferencia de los derivados de la ergotamina, el *pramipexol* y el *ropinirol* no exacerban el vasoespasmo periférico ni causan fibrosis. Los efectos adversos más desagradables de estos fármacos consisten en náuseas, alucinaciones, insomnio, mareos, estreñimiento e hipotensión ortostática; las discinesias son menos frecuentes que con la *levodopa* (v. fig. 8.12). Hay que tener muy en cuenta que la eliminación del *pramipexol* depende de la función renal. Por lo tanto, la *cimetidina*, que inhibe la secreción renal de las bases orgánicas, aumenta la semivida del *pramipexol* en un 40%. Se ha observado que los antibióticos derivados de la fluoroquinolona (v. pág. 409) y otros inhibidores de la enzima hepática CYP450-1A2 inhiben el metabolismo del *ropinirol* y aumentan alrededor del 80% su ABC (área bajo la curva de concentración versus al tiempo). La *rotigotina* es un agonista de la dopamina utilizado en el tratamiento de los signos y síntomas iniciales de la enfermedad de Parkinson. Se aplica una vez al día mediante un parche transdérmico que garantiza una farmacocinética uniforme durante 24 h. En la figura 8.13 se resumen algunas propiedades de estos agonistas de la dopamina.

E. Amantadina

Se descubrió fortuitamente que el antivírico *amantadina*, eficaz como antigripal (v. pág. 462), posee una acción antiparkinsoniana. La *amantadita* ejerce diversos efectos sobre una serie de NT que intervienen para causar parkinsonismo como el aumento en la de liberación de dopamina, el bloqueo de los receptores colinérgicos y la inhibición de los receptores de glutamato del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Los datos actuales sugieren que la acción primaria se ejerce sobre los receptores NMDA a concentraciones terapéuticas. [Nota: si la liberación de dopamina ya es máxima, la *amantadina* no ejerce efecto alguno.] El fármaco puede causar nerviosismo, agitación, confusión y alucinaciones; a dosis altas puede inducir una psicosis tóxica aguda. También puede producir hipotensión ortostática, retención urinaria, edemas periféricos y sequedad bucal. La *amantadina* es menos eficaz que la *levodopa*, y se desarrolla tolerancia con mayor rapidez. Sin embargo, la *amantadina* tiene menos efectos adversos. El fármaco ejerce una acción escasa sobre el temblor pero es más eficaz que los anticolinérgicos contra la rigidez y la bradicinesia.

F. Fármacos antimuscarínicos

Estos fármacos son mucho menos eficaces que la *levodopa* y sólo desempeñan un papel auxiliar en el

tratamiento antiparkinsoniano. Las acciones de la *benzatropina,* el *trihexifenidilo,* la *prociclidina* y el *biperideno* son similares, aunque los distintos pacientes pueden responder más favorable-mente a uno u otro fármaco. Todos ellos pueden inducir alteraciones en el estado de ánimo, sequedad bucal y problemas visuales, como en el caso de todos los antagonistas muscarínicos. Interfieren en el peristaltismo gastrointestinal y están contraindicados en los pacientes con glaucoma, hiperplasia prostática o estenosis pilórica. El bloqueo de la transmisión colinérgica produce unos efectos similares al aumento de la transmisión dopaminérgica (de nuevo, por la creación de un desequilibrio en el cociente dopamina/acetilcolina, v. fig. 8.5). Los efectos adversos son similares a los producidos por dosis altas de *atropina*: midriasis, confusión, alucinaciones, taquicardia sinusal, retención urinaria, estreñimiento y sequedad bucal.

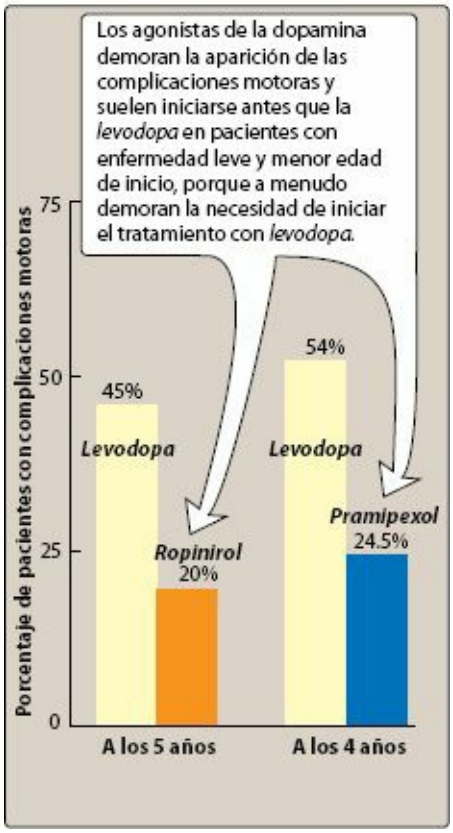


Figura 8.12
Complicaciones motoras en pacientes tratados con agonistas de levodopa y domapina.

Característica	*Pramipexol*	*Ropinirol*	*Rotigotina*
Biodisponibilidad	> 90%	55%	45%
V_d	7 L/kg	7,5 L/kg	84 L/kg
Semivida	8 h[1]	6 h	7 h[3]
Metabolismo	Mínimo	Extenso	Extenso
Eliminación	Renal	Renal[2]	Renal[2]

Figura 8.13
Propiedades farmacocinéticas de los agonistas dopamínicos *pramipexol, ropinirol* y *rotigotina*. V_d, volumen de distribución. [1]Aumenta hasta 12 h en los pacientes mayores de 65 años; [2]menos del 10% se elimina sin cambios; [3]aplicado una vez al día en parche transdérmico.



Figura 8.14
Efectos adversos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

VII. FÁRMACOS USADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La intervención farmacológica en la enfermedad de Alzheimer es sólo paliativa y proporciona un discreto beneficio a corto plazo. Según se ha observado, ninguno de los fármacos terapéuticos actualmente disponibles modifica el proceso neurodegenerativo subyacente. La demencia del tipo Alzheimer (frente a las otras clases de que no se expondrán aquí, como la demencia multiinfarto o la demencia de cuerpos de Lewy) presenta tres características distintivas: *1)* acumulación de placas seniles (β-amiloides) *2)* formación de numerosos ovillos neurofibrilares, y *3)* pérdida de neuronas corticales, especialmente las colinérgicas. Los tratamientos actuales van dirigidos a mejorar la transmisión colinérgica dentro del SNC o a prevenir las acciones excitotóxicas resultantes de la hiperestimulación de los receptores de N-metil-D-ácido aspártico (NMDA)-glutamato en determinadas áreas cerebrales.

A. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

En numerosos estudios se ha relacionado la pérdida progresiva de neuronas colinérgicas y,

presumiblemente, de la transmisión colinérgica en la corteza con la pérdida de memoria que es un síntoma distintivo de la enfermedad de Alzheimer. Se propone que la inhibición de la acetilcolinesterasa (ACh) en el SNC mejora la transmisión colinérgica, al menos en las neuronas todavía funcionales. En la actualidad existen cuatro inhibidores reversibles de la ACh autorizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ligera o moderada: el *donepezilo,* la *galantamina,* la *rivastigmina* y la *tacrina*. A excepción de la *galantamina*, que es competitiva, los demás fármacos son inhibidores no competitivos de la ACh y parece que presentan cierta selectividad por la ACh en el SNC, en comparación con el periférico. La *galantamina* puede actuar también como modulador alostérico de los receptores nicotínicos en el SNC y aumentar así secundariamente la neurotransmisión colinérgica a través de un mecanismo diferente. Como máximo, estos compuestos reducen ligeramente el ritmo de la pérdida de la función cognitiva en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La *rivastigmina* es hidrolizada por la ACh al metabolito carbamoílo y no interactúa con los fármacos que modifican la actividad de las enzimas dependientes de P450. El resto de principios activos son sustratos del P450 y tienen potencial para dicha interacción. Los efectos adversos comunes consisten en náuseas, diarrea, vómitos, anorexia, temblores, bradicardia y calambres musculares, todos ellos previsibles por las acciones de los fármacos, que refuerzan la neurotransmisión colinérgica (fig. 8.14). A diferencia del resto, la *tacrina* se asocia con hepatotoxicidad.

B. Antagonistas de los receptores NMDA

La estimulación de los receptores del glutamato en el SNC parece ser crítica para la formación de ciertas clases de memoria. Sin embargo, se ha visto que la *hiperestimulación* de dichos receptores, particularmente los del tipo NMDA, tiene efectos excitotóxicos sobre las neuronas, mecanismo propuesto para explicar los procesos neurodegenerativos o apoptósicos (muerte celular programada). La unión del glutamato con los receptores NMDA ayuda a la apertura de un canal iónico asociado que permite la entrada de Na^{+}, y sobre todo de Ca^{++}, en la neurona. Desafortunadamente, el exceso de Ca^{2+}intracelular puede activar una serie de procesos que, en último término, lesionan las neuronas y conducen a la apoptosis. Los antagonistas de los receptores de NMDA-glutamato son a menudo neuroprotectores porque impiden la pérdida neuronal tras las lesiones isquémicas o de otra índole. La *memantina,* un derivado del dimetil-adamantano, actúa mediante el bloqueo fisiológico del canal iónico asociado a los receptores NMDA, aunque a las dosis terapéuticas sólo se bloquea realmente una fracción de dichos canales. Este bloqueo parcial permite que la *memantina* limite la entrada de Ca^{2+}en la neurona, de modo que durante la hiperestimulación de los receptores NMDA no llegan a alcanzarse los niveles tóxicos intracelulares, mientras sí se permite que fluya la suficiente cantidad de Ca^{2+} a través de los canales no bloqueados para preservar otros procesos vitales que dependen de la entrada de Ca^{2+}(o de Na^{+}) por dichos canales. Esto contrasta con el mecanismo de acción de los fármacos psicotóxicos, como la *fenciclidina,* que ocupan y bloquean casi la totalidad de dichos canales. En estudios de corto plazo se ha visto que la *memantina* hace más lenta la velocidad de pérdida de memoria en los pacientes con pérdida cognitiva moderada o grave que sufren demencias vasculares o enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no hay pruebas de que la *memantina* evite o lentifique la neurodegeneración en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, o de que sea más eficaz en comparación con los inhibidores de la ACh. La *memantina* es bien tolerada, con pocos fenómenos adversos dependientes de la dosis. Los efectos adversos previsibles, como confusión, agitación y nerviosismo, son indistinguibles de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Dado que sus mecanismos de acción y sus posibles efectos neuroprotectores difieren, a menudo se administra la

memantina combinada con un inhibidor de la ACh.

VIII. FÁRMACOS EMPLEADOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria autoinmune del sistema nervioso central (SNC). Su progresión es variable. Para algunos pacientes, la EM puede consistir en uno o dos episodios neurológicos agudos. En otros es una enfermedad crónica, recurrente o progresiva que dura 10 a 20 años. Históricamente, se han usado fármacos como los corticoesteroides (p. ej. *dexametasona* y *prednisona*) para tratar los ataques agudos del trastorno. Otros medicamentos que se han empleado son quimioterapéuticos como *ciclofosfamida* y *azatioprina*. Algunos fármacos más nuevos aprobados para el tratamiento de la EM son *interferón β1a* e *interferón β1b*, como moduladores de los interferones y de la respuesta de linfocitos T colaboradores, que contribuyen a las respuestas inflamatorias que conducen a la desmielización de las vainas axónicas.

Mitoxantrona: También puede usarse el análogo citotóxico de la antraciclina, la *mitoxantrona*, que destruye linfocitos T. El principal blanco de estos medicamentos es modificar la respuesta inmunitaria del organismo a través de la inhibición de los procesos inflamatorios mediados por leucocitos que a fin de cuentas dañan la vaina de mielina y reducen o afectan la comunicación axónica entre células. Algunos posibles efectos adversos de estos fármacos son depresión, reacciones locales a la inyección o la infusión, aumento de enzimas hepáticas, síntomas gripales (como fiebre y mialgias) y leucopenia.

Fingolimod: Éste es el primer fármaco oral capaz de aminorar la progresión de la discapacidad y reducir la frecuencia y gravedad de los síntomas en la EM, por lo que ofrece a los pacientes una alternativa a las terapias inyectables disponibles en la actualidad. El *fingolimod* modifica la migración de linfocitos, de lo que resulta el secuestro de éstos en los ganglios linfáticos. El *fingolimod* es eficaz para reducir la frecuencia de recaídas en pacientes con EM. Sin embargo, este beneficio conlleva un aumento en el riesgo de infección potencialmente letal.

Dalfampridina: Este bloqueador de canales de potasio que se administra por vía oral mejora la velocidad de caminata respecto al placebo. Es el primer fármaco aprobado para este uso. Los fármacos actualmente aprobados para la EM están indicados para reducir las frecuencias de recaída o, en algunos casos, prevenir la acumulación de discapacidad.

Otros: El *glatirámero* es un polipéptido sintético parecido a la proteína mielina que puede actuar como «señuelo» para el ataque de linfocitos T. Un anticuerpo monoclonal, el *natalizumab*, también está indicado para la EM en pacientes en quienes han fallado los tratamientos de primera línea.

IX. FÁRMACOS USADOS EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Aunque no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, otro antagonista de los receptores NMDA se utiliza en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA): el *riluzol*, un antagonista del glutamato que bloquea los canales de sodio y de calcio. Puede prolongar el tiempo de supervivencia.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

8.1 ¿Cuál de las siguientes combinaciones de fármacos antiparkinsonianos constituye un tratamiento apropiado?

A. Amantadina, carbidopa y entacapona.

B. Levodopa, carbidopa y entacapona.

C. Pramipexol, carbidopa y entacapona.

D. Ropinirol, selegilina y entacapona.

E. Ropinirol, carbidopa y selegilina.

Respuesta correcta = B. Para reducir la dosis de levodopa y sus efectos adversos periféricos, se administra conjuntamente el inhibidor periférico de la descarboxilasa, la carbidopa. Como resultado de esta combinación se dispone de más cantidad de levodopa para ser metabolizada por la COMT a 3-metildopa, que compite con la dopa en los procesos de transporte activo al SNC. Al administrar entacapona (inhibidor de la COMT) no se forma el producto competitivo y penetra más cantidad de dopa en el cerebro. Las otras opciones no son apropiadas porque ni la descarboxilasa periférica ni la COMT o la MAO meta-bolizan la amantadina o los agonistas de la dopamina de acción directa, el ropinirol y el pramipexol.

8.2 ¿Cuál de los siguientes fármacos permite reducir los efectos periféricos adversos de la levodopa, como náu-seas, hipotensión y arritmias cardíacas, cuando es incluido en el tratamiento?

A. Amantadina.

B. Bromocriptina.

C. Carbidopa.

D. Entacapona.

E. Ropinirol.

Respuesta correcta = C. La carbidopa inhibe la descarboxilación periférica de la levodopa a dopamina, disminuyendo de esta forma los efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares de la levodopa. Los otros agentes mencionados no aminoran los efectos adversos de la levodopa.

8.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos antiparkinsonianos puede producir vasoespasmo periférico?

A. Amantadina.

B. Bromocriptina.

C. Carbidopa.

D. Entacapona.

E. Ropinirol.

Respuesta correcta = B. La bromocriptina es un agonista de los receptores de dopamina que puede causar vasoespasmo; está contraindicada en los pacientes con vasculopatías periféricas. El ropinirol estimula directamente los receptores de dopamina pero no causa vasoespasmo. Los otros fármacos no actúan directamente sobre los receptores de la dopamina.

8.4 ¿Qué receptores pueden mejorar ligeramente la memoria en los pacientes con enfermedad de Alzheimer al aumentar su transmisión por medio de fármacos?

A. Adrenérgicos.

B. Colinérgicos.

C. Dopaminérgicos.

D. GABAérgicos.

E. Serotoninérgicos.

Respuesta correcta = B. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la rivastigmina, favorecen la transmisión colinérgica en el SNC y pueden producir un ligero retraso en la progresión de la enfermedad de Alzheimer. El aumento de la transmisión en los otros tipos de receptores mencionados no mejoran la memoria.

Ansiolíticos e hipnóticos 9

I. GENERALIDADES

La ansiedad es un estado desagradable de tensión, aprensión o inquietud, un temor cuya causa a veces se desconoce. Los trastornos que se acompañan de ansiedad son las alteraciones mentales más comunes. Los síntomas físicos de la ansiedad grave son similares a los del temor (taquicardia, sudoración, temblor y palpitaciones) e involucran la activación simpática. Los episodios leves de ansiedad son experiencias comunes de la vida y no merecen tratamiento. En cambio, los síntomas de ansiedad grave, crónica y debilitante pueden tratarse con fármacos antiansiedad (denominados a veces ansiolíticos o tranquilizantes menores) y/o con algún tipo de terapia conductual o psicoterapia. Dado que muchos de los fármacos ansiolíticos causan también una cierta sedación, los mismos fármacos funcionan a menudo clínicamente como hipnóticos (inductores del sueño). Además, algunos de ellos poseen acción anticonvulsiva. En la figura 9.1 se presentan los fármacos ansiolíticos e hipnóticos. Aunque también están indicados para ciertos trastornos de ansiedad, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se presentan en el capítulo dedicado a los antidepresivos.



Figura 9.1
Resumen de los ansiolíticos e hipnóticos. Resumen de los ansiolíticos e hipnóticos.

II. BENZODIAZEPINAS

Las benzodiazepinas son los fármacos ansiolíticos que se utilizan con más frecuencia. Éstos han reemplazado en gran medida a los barbitúricos y al *meprobamato* en el tratamiento de la ansiedad, debido a que las benzodiazepinas son más inocuas y eficaces (fig. 9.2).

A. Mecanismo de acción

Los objetivos para la acción de las benzodiazepinas son los receptores del ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$). [Nota: el GABA es el principal neurotransmisor (NT) inhibidor en el sistema nervioso central (SNC).] Estos receptores están compuestos principalmente por familias de subunidades α, β y γ, una combinación de cinco o más de las cuales integran la membrana postsináptica (fig. 9.3). Según los tipos, el número de subunidades y la región del cerebro donde se localicen estos receptores, su activación da lugar a efectos farmacológicos diferentes. Las benzodiazepinas

modulan los efectos del GABA mediante la unión a un sitio específico de alta afinidad, localizado en la interfase de las subunidades αy γ_2 (v. fig. 9.3). [Nota: estos sitios de unión se etiquetan a menudo como receptores benzodiazepínicos. Dos subtipos de receptores de benzodiazepina, que se hallan habitualmente en el SNC, se han designado como BZ_1 y BZ_2, si su composición incluye la subunidad α_1 o la subunidad α_2, respectivamente. Las localizaciones de los receptores benzodiazepínicos en el SNC coin-ciden con las de las neuronas GABA. La unión del GABA a su receptor desencadena la apertura de un canal de cloro, lo que aumenta el paso de este ion (v. fig. 9.3). Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura de los canales producida por el GABA. La entrada de iones cloro (Cl^-) causa una ligera hiperpolarización que aleja el potencial postsináptico de su umbral de descarga y, por lo tanto, inhibe la formación de potenciales de acción. [Nota: la unión de una benzodiazepina a su sitio receptor aumenta la afinidad del GABA por su sitio de unión propio (y viceversa), sin que se modifique en realidad el número total de sitios.] Los efectos clínicos de las diferentes benzodiazepinas guardan una buena correlación con la afinidad de unión de cada fármaco por el complejo formado por el receptor de GABA y el canal de Cl^-.

B. Acciones

Las benzodiazepinas no poseen actividad antipsicótica ni analgésica y no afectan al sistema nervioso autónomo. Todas las benzodiazepinas presentan las siguientes acciones, en mayor o menor grado:

1. **Reducción de la ansiedad:** A dosis bajas, las benzodiazepinas son ansiolíticas. Se cree que la reducción de la ansiedad se produce por un refuezo selectivo de la transmisión GABAérgica en las neuronas que poseen la subunidad α_2 en sus receptores $GABA_A$, con inhibición de los circuitos neuronales en el sistema límbico cerebral.

2. **Acción sedante e hipnótica:** Todas las benzodiazepinas que se utilizan para tratar la ansiedad presentan ciertas propiedades sedantes, y algunas pueden ocasionar hipnosis (sueño producido artificialmente) a dosis más altas. Se ha observado que sus efectos están mediados por los receptores $GABA_A$ α_1.

3. **Amnesia anterógrada:** La alteración temporal de la memoria con el uso de las benzodiazepinas también está mediada por los receptores $GABA_A$ α_1, trastornando asimismo la capacidad individual de aprendizaje y de elaborar nuevas memorias.

4. **Anticonvulsiva:** Diversas benzodiazepinas poseen acción anticonvulsiva. Algunas de ellas se utilizan para tratar la epilepsia (estado de mal epiléptico) y otros trastornos convulsivos. Este efecto viene mediado parcialmente por los receptores $GABA_A$ α_1.

5. **Relajante muscular:** A dosis altas, las benzodiazepinas relajan la espasticidad de los músculos esqueléticos, probablemente por aumentar la inhibición presináptica en la médula espinal, donde están localizados predominantemente los receptores $GABA_A$ α_2. El *baclofeno* es un relajante muscular que, al parecer, afecta a los receptores $GABA_b$ medulares.

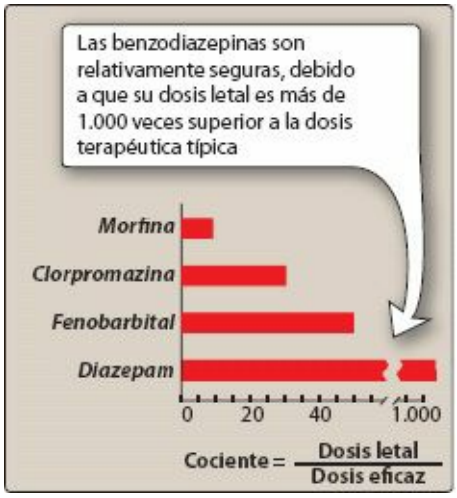


Figura 9.2
Cociente entre la dosis letal y la dosis eficaz de la *morfina* (un opioide, v. cap. 14), la *clorpromazina*(un neuroléptico, v. cap. 13) y los ansiolíticos e hipnóticos *fenobarbital* y *diazepam.*

C. Usos terapéuticos

Las distintas benzodiazepinas presentan pequeñas diferencias en sus propiedades relativas ansiolíticas, anticonvulsivas y sedantes. Sin embargo, la duración de su acción varía ampliamente en este grupo, de modo que las consideraciones farmacocinéticas a menudo adquieren importancia para elegir una u otra benzodiazepina.

1. **Trastornos de ansiedad:** Las benzodiazepinas son eficaces para el tratamiento de los síntomas de ansiedad secundarios a los siguientes procesos: trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, ansiedad por el rendimiento, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo y la ansiedad extrema que a veces se produce por fobias específicas, como el temor a volar. Las benzodiazepinas también son útiles en el tratamiento de la ansiedad que acompaña a ciertos tipos de depresión y esquizofrenia. Estos fármacos no se han de usar para aliviar el estrés normal de la vida diaria. Deben reservarse, en cambio, para la ansiedad intensa y continuada, y consumirse sólo durante breves períodos de tiempo por su potencial adictivo. Los agentes de acción prolongada, como el *clonazepam*, el *lorazepam* y el *diazepam*, son preferibles a menudo en los pacientes con ansiedad que pueden requerir tratamiento durante largos períodos. Los efectos ansiolíticos de las benzodiazepinas son menos susceptibles de generar tolerancia que los efectos sedantes e hipnóticos. [Nota: la tolerancia, es decir, la disminución de la respuesta a las dosis repetidas del fármaco, ocurre cuando se utilizan durante más de 1 o 2 semanas. Existe tolerancia cruzada entre los agentes de este grupo y el etanol. Se ha observado que la tolerancia se asocia con un descenso en la densidad de los receptores GABA.] En los trastornos de angustia, el *alprazolam* es eficaz para el tratamiento a corto y largo plazo, aunque puede causar reacciones de abstinencia en aproximadamente el 30% de los casos.

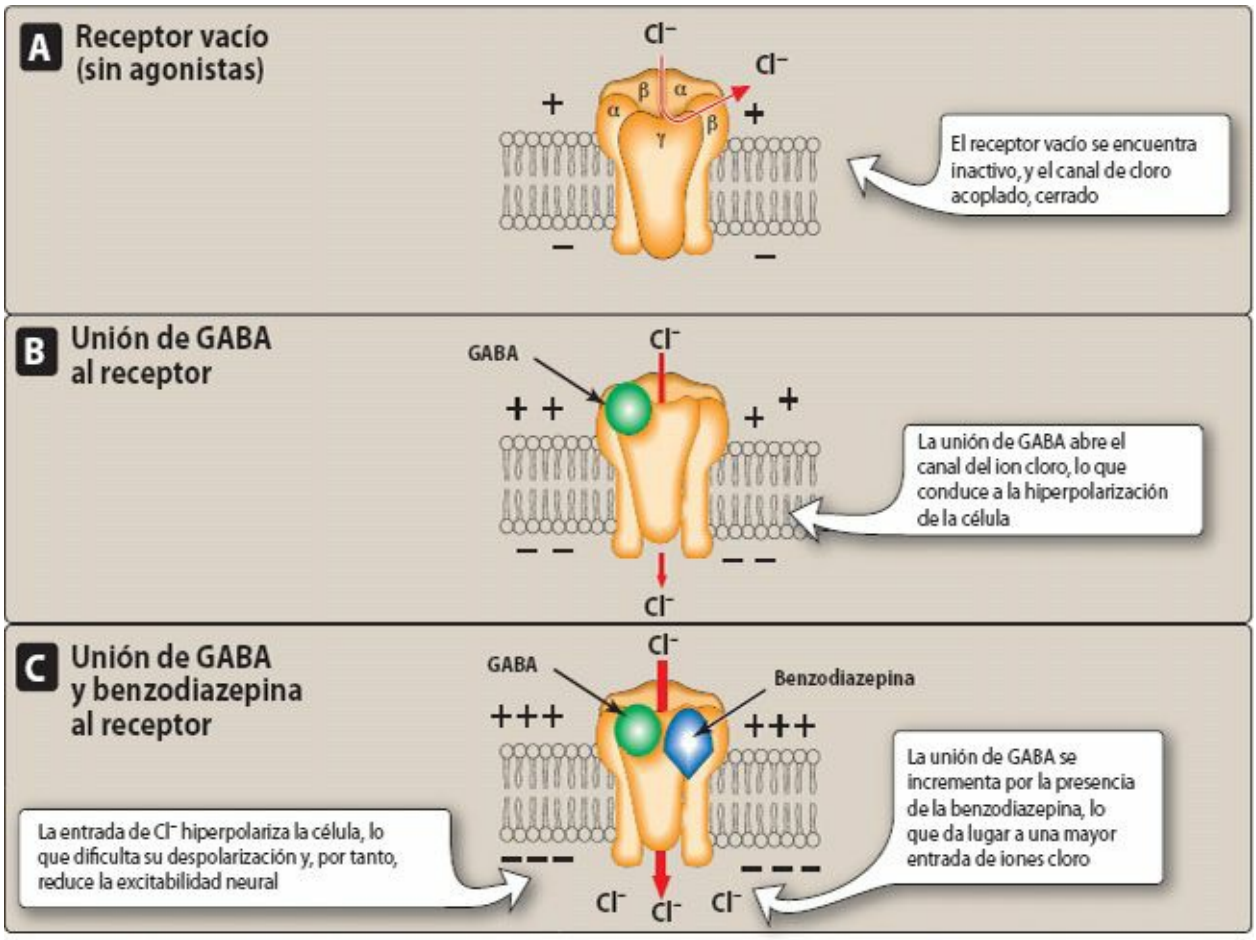


Figura 9.3
Diagrama del complejo benzodiazepina-GABA-canal del ion cloro. GABA, ácido γ-aminobutírico.

2. **Trastornos musculares:** El *diazepam* es útil en el tratamiento de los espasmos musculares, por ejemplo, en la distensión muscular y en la espasticidad de los trastornos degenerativos, como la esclerosis múltiple y la parálisis cerebral.

3. **Amnesia:** Los agentes de acción más breve se utilizan a menudo como premedicación en los procedimientos molestos que provocan ansiedad, como la endoscopia, la broncoscopia y ciertas intervenciones dentales, así como en la angioplastia. Estos fármacos causan también un tipo de sedación consciente que permite al individuo recibiry cumplir instrucciones durante estos procedimientos. El *midazolam* es una benzodiazepina que se presenta sólo en forma inyectable y se utiliza también para la inducción anestésica.

4. **Convulsiones:** El *clonazepam* se usa ocasionalmente en el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia, mientras que el *diazepam* y el *lorazepam* son los fármacos de elección para controlar las convulsiones del gran mal epiléptico y el estado epiléptico (v. pág. 184). Debido a su tolerancia cruzada, el *clordiazepóxido,* el *clorazepato,* el *diazepam* y el *oxazepam* son útiles en el tratamiento agudo de la abstinencia alcohólica y para reducir el riesgo de convulsiones asociadas a esta última.

5. **Trastornos del sueño:** No todas las benzodiazepinas son útiles como fármacos hipnóticos, aunque todas tienen efectos sedantes o calmantes. Tienden a disminuir el lapso que transcurre hasta conciliar el sueño e aumentan el estadio II del sueño sin movimientos oculares rápidos (REM). Disminuyen el sueño REM y el de ondas lentas. En el tratamiento del insomnio, es importante equilibrar el efecto sedante necesario para dormir y la sedación residual (resaca) al despertarse. Las benzodiazepinas que se prescriben habitualmente para los trastornos del sueño incluyen el *flurazepam*, un fármaco de acción prolongada, el *temazepam,* de acción intermedia, y el *triazolam,*

de acción corta.

a. Flurazepam: Se trata de una benzodiazepina de acción prolongada que reduce significativamente el tiempo de inducción del sueño y el número de episodios para despertar, y además aumenta la duración del sueño. El *flurazepam* tiene una acción prolongada (fig.9.4) y provoca escaso insomnio de rebote. Con su uso continuado, el fármaco mantiene su eficacia por períodos de hasta 4 semanas. El *flurazepam* y sus metabolitos activos tienen una semivida de 85 h, aproximadamente, lo que puede originar sedación diurna y acumulación del fármaco.

b. Temazepam: Este fármaco es útil en los pacientes que se despiertan muchas veces. Sin embargo, el efecto sedante máximo se alcanza de 1 a 3 h después de su ingestión; por ello debe tomarse de 1 a 2 h antes de acostarse.

c. Triazolam: Esta benzodiazepina tiene una acción relativamente breve, por lo cual se utiliza para inducir el sueño en los pacientes con insomnio recurrente. Mientras que el *temazepam* es útil en el insomnio producido por la incapacidad para mantener el sueño, el *trizolam* es eficaz en los casos de dificultad para dormirse. A menudo aparece tolerancia en unos pocos días, y la interrupción del fármaco con frecuencia da lugar a insomnio de rebote, lo que induce al paciente a solicitar otra prescripción o a emplear dosis más elevadas. Es preferible, por tanto, utilizar este fármaco de modo intermitente, más que a diario. En general, los hipnóticos deben administrarse sólo durante un período limitado, habitualmente inferior a 2 o 4 semanas.

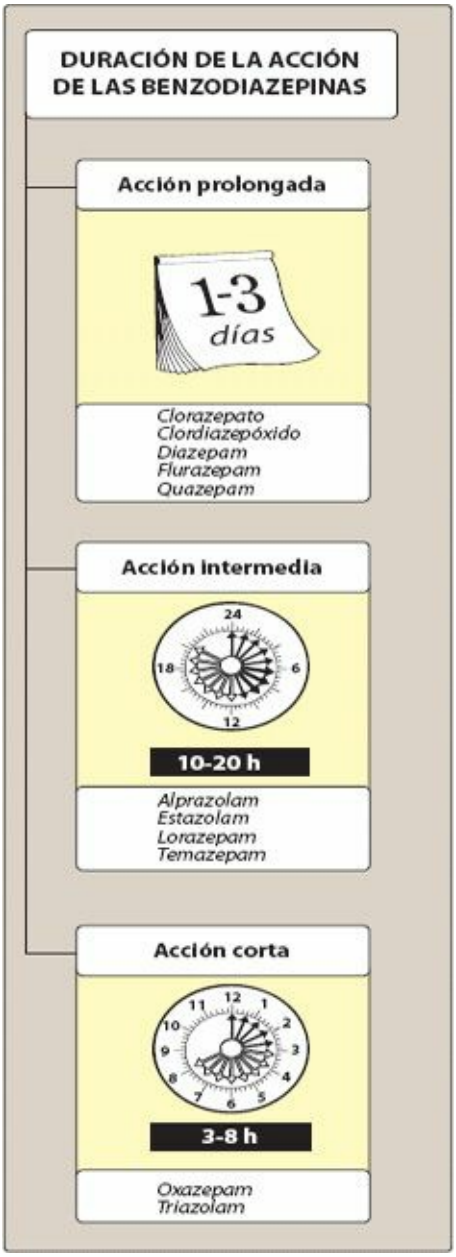


Figura 9.4
Comparación de la duración de la acción de las diferentes benzodiazepinas.

D. Farmacocinética

1. **Absorción y distribución:** Las benzodiazepinas son lipófilas, se absorben rápida y completamente después de su administración oral y se distribuyen por todo el organismo.

2. **Duración de su acción:** La semivida de las benzodiazepinas tiene gran importancia clínica ya que la duración de su acción puede determinar la utilidad terapéutica. Pueden dividirse en fármacos de acción corta, intermedia y prolongada (v. fig. 9.4). Los fármacos de acción prolongada dan lugar a metabolitos activos con semividas prolongadas. Sin embargo, en algunas benzodiazepinas, la duración clínica de la acción no siempre guarda relación con la semivida real (de otro modo, sería razonable dar una dosis de *diazepam* a días alternos, o incluso con menos frecuencia, teniendo en cuenta sus metabolitos activos). Este hecho puede deberse a las tasas de disociación de los receptores en el SNC y a la subsiguiente redistribución en otros lugares.

3. **Destino:** La mayoría de las benzodiazepinas, incluidos el *clordiazepóxido* y el *diazepam*, se metabolizan a través del sistema microsómico hepático, con la formación de compuestos que

también son activos. En estas benzodiazepinas, la semivida aparente del fármaco representa las acciones combinadas del fármaco original y de sus metabolitos. Los efectos no sólo finalizan con su excreción, sino también con su redistribución. Las benzodiazepinas se excretan por la orina como glucurónidos o metabolitos oxidados. Todas las benzodiazepinas atraviesan la barrera placentaria y pueden deprimir el SNC del recién nacido si se administran antes del parto. Los lactantes criados con lactancia materna también pueden quedar expuestos a estos fármacos.

E. Dependencia

Puede desarrollarse dependencia psicológica y física de las benzodiazepinas si se administran dosis altas durante un período prolongado. La interrupción brusca de la administración da lugar a síntomas de abstinencia, con estado confusional, ansiedad, agitación, nerviosismo, insomnio, tensión y, raras veces, convulsiones. Debido a la semivida prolongada de algunas benzodiazepinas, los síntomas de abstinencia pueden aparecer lentamente y persistir durante unos días tras la suspensión del tratamiento. Las benzodiazepinas cuya semivida de eliminación es breve, como el *triazolam*, inducen reacciones de abstinencia más bruscas e intensas que aquellas otras cuya eliminación es lenta, como el *flurazepam* (fig. 9.5).

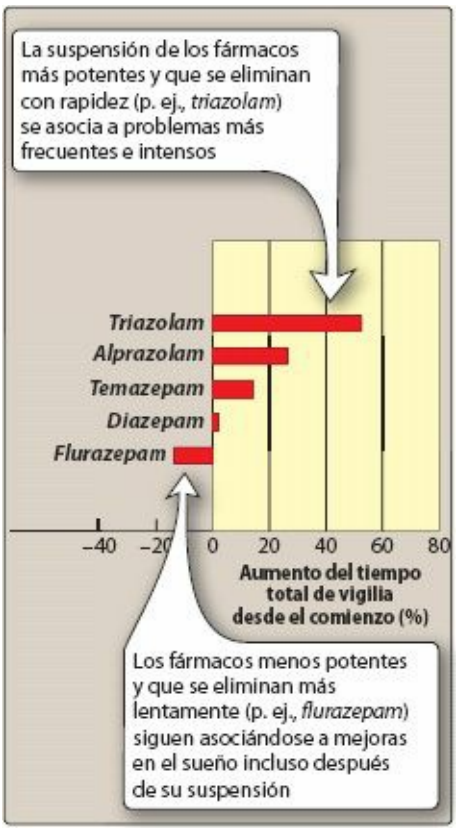


Figura 9.5
Frecuencia del insomnio de rebote como resultado de la suspensión del tratamiento con benzodiazepinas.

F. Efectos adversos

1. **Somnolencia y estado confusional:** Son los dos efectos adversos más comunes de las benzodiazepinas. La ataxia se produce a dosis altas e impide las actividades que requieren una coordinación motora fina, como conducir un automóvil. Con el uso de benzodiazepinas pueden aparecer trastornos cognitivos (disminución de la memoria para los hechos antiguos y problemas de adquisición de nuevos conocimientos). El *triazolam*, una de las benzodiazepinas orales más

potentes y de eliminación más rápida, a menudo produce la adquisición precoz de tolerancia, insomnio en las primeras horas de la madrugada y ansiedad diurna, además de amnesia y confusión.

2. **Precauciones:** Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución en los pacientes con hepatopatías. Se evitará su uso en los pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. El alcohol y otros depresores del SNC refuerzan sus efectos sedantes e hipnóticos. Sin embargo, las benzodiazepinas son considerablemente menos peligrosas que los antiguos ansiolíticos e hipnóticos. En efecto, una sobredosis de estos fármacos raras veces es letal, a menos que además se ingieran otros depresores centrales, como el alcohol.

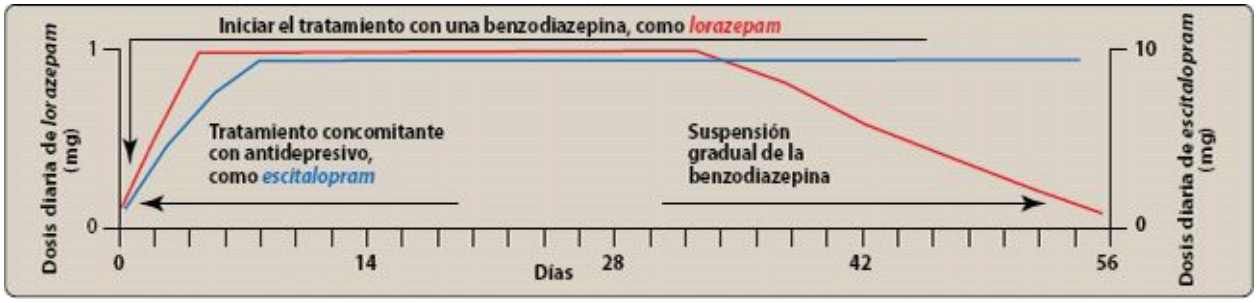


Figura 9.6
Lineamiento terapéutico para la ansiedad persistente.

III. ANTAGONISTA DE LAS BENZODIAZEPINAS

El *flumazenilo* es un antagonista de los receptores GABA que puede anular rápidamente los efectos de las benzodiazepinas. Sólo se halla disponible para su administración por vía i.v. El comienzo de su acción es rápido, pero su duración es breve, con una semivida de aproximadamente 1 h. Puede ser necesario administrarlo con frecuencia para mantener anulados los efectos de una benzodiazepina de acción prolongada. Puede desencadenar síntomas de abstinencia en los pacientes dependientes, o causar convulsiones si se ha utilizado una benzodiazepina para controlar la actividad convulsiva. También pueden aparecer convulsiones si el paciente toma antidepresivos tricíclicos. Los efectos adversos más comunes consisten en mareos, náuseas, vómitos y agitación.

IV. OTROS ANSIOLÍTICOS

A. Antidepresivos

Muchos antidepresivos tienen una eficacia demostrada en el tratamiento a largo plazo de los trastornos de ansiedad crónicos, por lo que pueden considerarse fármacos de primera elección con esta indicación, especial-mente en los pacientes con problemas de adicción o dependencia a éstas u otras sustancias. Los inhibidores selectivos de la recaptación de seroto-nina (ISRS, como *escitalopram*), o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrin (IRSN, como l a *venlafaxina*) pueden usarse solos, o prescribirse en combinación con una dosis baja de benzodiazepina durante las primeras semanas de tratamiento (fig. 9.6). Después de 4 a 6 semanas, cuando el antidepresivo comienza a producir un efecto ansiolítico, la dosis de benzodiazepina puede reducirse de manera gradual. ISRS e ISRN tienen menor potencial de dependencia física que las benzodiazepinas, y se han convertido en el tratamiento de primera línea para el TAG. Lo más probable es que la eficacia de estos fármacos para el TAG sea un efecto de clase. Así, la elección entre dichos antidepresivos puede basarsetanto en efectos secundarios como en costo. El uso prolongado de antidepresivos y benzodiazepinas para los trastornos de ansiedad es necesario para

mantener el beneficio y evitar una recaída. Véase el capítulo 12 para una exposición detallada de los antidepresivos.

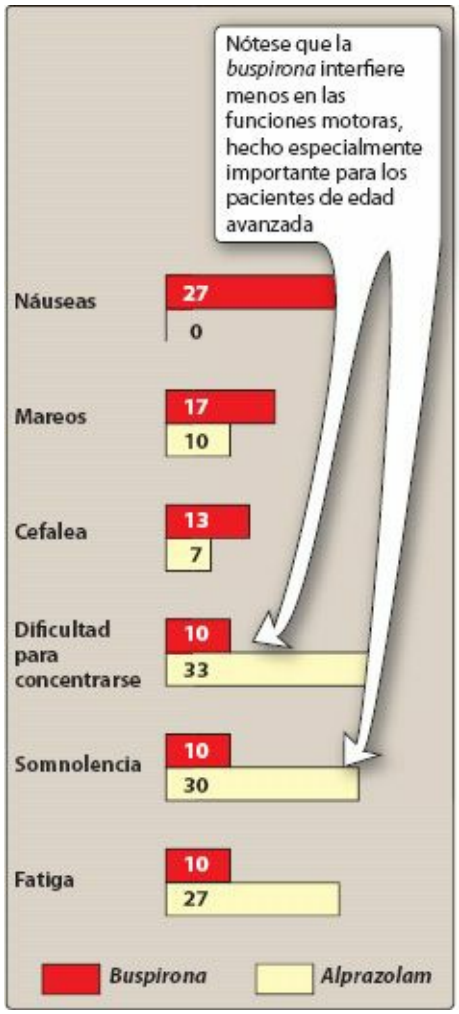


Figura9.7
Comparación de los efectos adversos más frecuentes de la *buspirona* y el *alprazolam.* Los resultados se expresan en términos de porcentaje de pacientes que presentan cada síntoma.

B. Buspirona

La *buspirona* es útil en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, y su eficacia es comparable a la de las benzodiazepinas. Parece que las acciones de la *buspirona* vienen mediadas por los receptores de serotonina (5-HT_{1A}) aunque podrían intervenir otros, dado que la *buspirona* presenta una cierta afinidad por los receptores de dopamina DA_2 y los receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Por lo tanto, su modo de acción difiere del que presentan las benzodiazepinas. [Nota: la abreviatura aceptada para los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina) es «5-HT», y no «S».] Además, la *buspirona* carece de las propiedades anticonvulsivas y relajantes musculares de las benzodiazepinas, y sólo causa una sedación mínima. Sin embargo, provoca hipotermia y puede aumentar los niveles de prolactina y de la hormona de crecimiento. La *buspirona* es metabolizada por la enzima CYP3A4, de modo que su semivida se acorta si se administra con *rifampicina* y se alarga con la administración de *eritromicina*, un inductor y un inhibidor de la enzima, respectivamente. La frecuencia de sus efectos adversos es baja; los más frecuentes consisten en cefaleas, mareos, nerviosismo y aturdimiento. La sedación y la disfunción psicomotora y cognitiva son mínimas. El mayor inconveniente de la *buspirona* es su lento comienzo de acción. En la figura

9.7 se comparan algunos de los efectos adversos comunes de la *buspirona* y una benzodiazepina, el *alprazolam.*

V. BARBITÚRICOS

Los barbitúricos constituían anteriormente la base del tratamiento para sedar a los pacientes o inducir y mantener el sueño. En la actualidad han sido en gran parte reemplazados por las benzodiazepinas, debido principalmente a que los barbitúricos inducen tolerancia, la acción de enzimas metabolizadoras de fármacos, dependencia física y síntomas muy intensos de abstinencia. Su capacidad para producir coma a dosis tóxicas es de máxima importancia. Ciertos barbitúricos, se utilizan todavía en la inducción anestésica (v. pág. 145).

A. Mecanismo de acción

Las propiedades sedantes e hipnóticas de los barbitúricos se deben a su interacción con los receptores de $GABA_A$, lo que refuerza la transmisión GABAérgica. El sitio de unión es diferente del que presentan las benzodiazepinas. Los barbitúricos potencian la acción GABA de entrada del ion cloro en la neurona al prolongar la duración de la apertura del canal de este ion. Además, los barbitúricos pueden bloquear los receptores de glutamato excitadores. Las concentraciones anestésicas de *pentobarbital* bloquean también los canales de sodio de alta frecuencia. Todas estas acciones moleculares conducen a una menor actividad neuronal.

B. Acciones

Los barbitúricos se clasifican de acuerdo con la duración de su acción (fig.9.8). Por ejemplo, el *tiopental*, que actúa a los pocos segundos, tiene una duración de acción de 30 min aproximadamente y se emplea en la inducción por vía i.v. de la anestesia. En cambio, la acción del *fenobarbital* dura más de 1 día y es útil para el tratamiento de las convulsiones (v. pág. 187). El *pentobarbital*, el *secobarbital* y el *amobarbital* son barbitúricos de acción corta, eficaces como sedantes e hipnóticos, pero no como ansiolíticos.

1. **Depresión del SNC.** A dosis bajas, los barbitúricos producen sedación (efecto calmante, reducción de la excitación). A dosis altas causan hipnosis seguida de anestesia (pérdida de las sensaciones y de la sensibilidad), y finalmente el coma y la muerte. Por lo tanto, es posible cualquier grado de depresión del SNC según la dosis empleada. Los barbitúricos no elevan el umbral del dolor; carecen de propiedades analgésicas y, de hecho, pueden incluso exacerbar el dolor.

2. **Depresión respiratoria.** Los barbitúricos suprimen la respuesta hipóxica y de los quimiorreceptores al CO_2. La sobredosis va seguida de depresión respiratoria y la muerte.

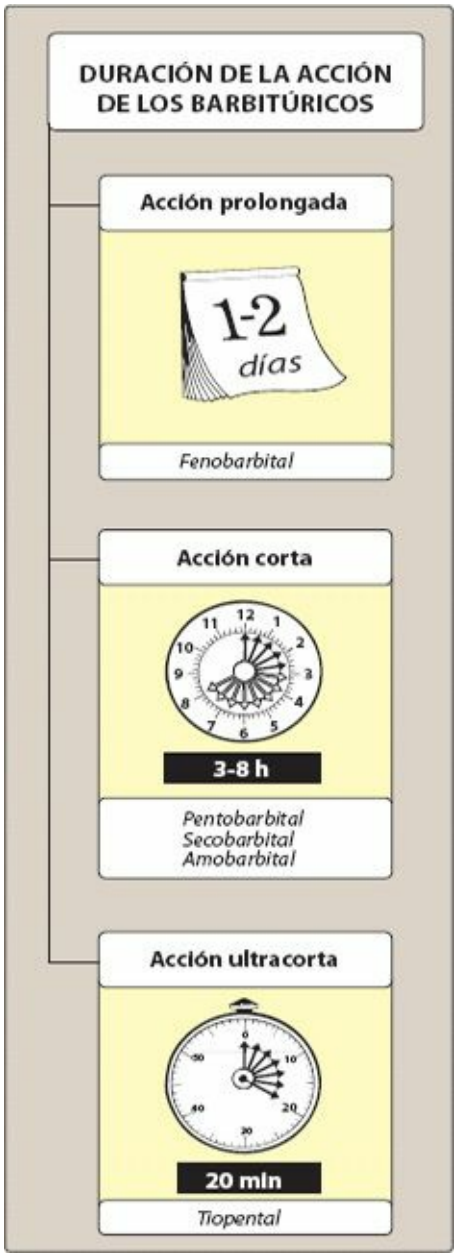


Figura 9.8
Clasificación de los barbitúricos según la duración de su acción.

3. Inducción enzimática: Los barbitúricos inducen la acción de las enzimas microsómicas P450 en el hígado. Por lo tanto, la administración crónica de barbitúricos disminuye la acción de muchos fármacos cuya concentración depende de la metabolización por el sistema P450.

C. Usos terapéuticos

1. Anestesia: La selección de un barbitúrico depende en gran medida de la duración deseada de los efectos. Los barbitúricos de acción ultra-corta, como el *tiopental*, se utilizan por vía i.v. para inducir la anestesia.

2. Anticonvulsivo: El *fenobarbital* se usa en el tratamiento a largo plazo de las convulsiones tónico-clónicas, estado epiléptico y eclampsia. El *fenobarbital* se ha considerado el fármaco de elección para el tratamiento de los niños de corta edad con convulsiones febriles recurrentes. Sin embargo, puede reducir el rendimiento cognitivo infantil, y debe utilizarse con precaución. El *fenobarbital* posee una actividad anticonvulsiva específica, diferente de la depresión inespecífica del SNC.

3. Ansiedad: Los barbitúricos se han utilizado como sedantes ligeros para aliviar la ansiedad, la

tensión nerviosa y el insomnio. Al utilizarlos como hipnóticos suprimen el sueño REM, más que los otros estadios. Sin embargo, la mayoría de ellos han quedado reemplazados por las benzodiazepinas.



Figura 9.9
Efectos adversos de los barbitúricos. Dps, despáchese.

D. Farmacocinética

Los barbitúricos se absorben por v.o. y se distribuyen ampliamente por todo el organismo. Todos los barbitúricos se redistribuyen desde el cerebro a las áreas esplácnicas, los músculos esqueléticos y, finalmente, el tejido adiposo. Este desplazamiento es determinante en la corta duración de los efectos del *tiopental* y derivados similares de acción corta. Atraviesan fácilmente la placenta y pueden causar depresión al feto. Los barbitúricos se metabolizan en el hígado, y los metabolitos inactivos se excretan por la orina.

E. Efectos adversos

1. SNC: Los barbitúricos causan somnolencia, dificultad para concentrarse y pereza mental y física

(fig. 9.9). Los efectos depresivos de los barbitúricos sobre el SNC son sinérgicos con los que produce el etanol.

2. **Resaca farmacológica:** Las dosis hipnóticas de los barbitúricos producen sensación de cansancio mucho después de que el paciente se haya despertado. Esta resaca puede reducir la capacidad funcional durante muchas horas después de despertarse. A veces aparecen náuseas y mareos.

3. **Precauciones:** Como se ha indicado anteriormente, los barbitúricos inducen el sistema P450 y, por lo tanto, pueden reducir la duración de acción de los fármacos metabolizados por estas enzimas hepáticas. Los barbitúricos aumentan la síntesis de porfirinas y están contraindicados en los pacientes con porfiria aguda intermitente.

4. **Dependencia física:** La retirada brusca de los barbitúricos puede producir temblores, ansiedad, debilidad, agitación, náuseas, vómitos, convulsiones, delirio y paro cardíaco. La abstinencia es mucho más grave que la producida por los opiáceos, pudiendo ocasionar la muerte.

5. **Intoxicación:** Durante muchas décadas, la intoxicación por barbitúricos ha sido una causa principal de muerte debido a una sobredosis de estos fármacos. La intensa depresión respiratoria se combina con una depresión cardiovascular central, y el resultado es un proceso semejante al *shock*, con respiración superficial y bradipneica. El tratamiento consiste en aplicar respiración asistida y vaciar el contenido gástrico si la ingestión ha sido reciente. Si la cantidad ingerida ha sido grande, puede ser necesaria la hemodiálisis. La alcalinización de la orina sirve de ayuda para eliminar el *fenobarbital*.

VI. OTROS HIPNÓTICOS

A. Zolpidem

El hipnótico *zolpidem* no posee una estructura benzodiazepínica, pero actúa sobre un subgrupo de la familia de receptores de benzodiazepinas, BZ_1. El *zolpidem* carece de propiedades anticonvulsivas o relajantes musculares. Presenta escasos efectos de abstinencia, el insomnio de rebote es mínimo y la tolerancia es escasa o nula con el uso prolongado. Se absorbe rápidamente en el aparato digestivo, su acción es de comienzo rápido y tiene una semivida de eliminación corta (aproximadamente de 2 a 3 h) y ejerce un efecto hipnótico por alrededor de 5 h (fig. 9.10). El *zolpidem* experimenta oxidación hepática por el sistema del citocromo P450, con formación de productos inactivos. Por lo tanto, los fármacos como la *rifampicina*, que inducen la actividad de este sistema enzimático, acortan la semivida del *zolpidem*, mientras que los fármacos que inhiben la isoenzima CYP3A4 alargan su semivida. Los efectos adversos del *zolpidem* consisten en pesadillas, agitación, molestias digestivas, mareos y somnolencia diurna. A diferencia de las benzodiazepinas, a las dosis hipnóticas habituales los no benzodiazepínicos *zolpidem*, *zaleplon* y *eszopiclona* no modifican en grado significativo las distintas fases del sueño y, por tanto, con frecuencia son los hipnóticos preferidos. Esto puede deberse a su selectividad relativa para el receptor BZ_1.

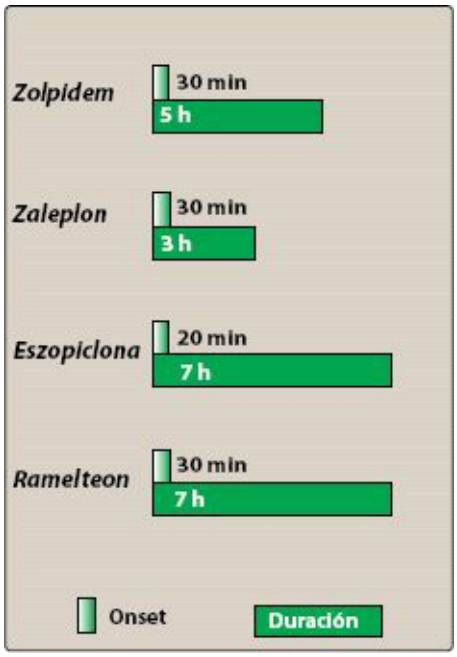


Figura 9.10
Inicio y duración del efecto de los hipnóticos no benzodiazepínicos de uso común.

B. Zaleplón

El *zaleplón* es muy similar al *zolpidem* en cuanto a sus acciones hipnóticas, pero provoca menos efectos residuales sobre las funciones psicomotoras y cognitivas en comparación con este último o con las benzodiazepinas. Este hecho puede deberse a su rápida eliminación, ya que su semi-vida es de aproximadamente 1 h. El fármaco se metaboliza por la acción del CYP3A4 (v. pág. 14).

C. Eszopiclona

La *eszopiclona* es un hipnótico oral no benzodiazepínico que también utiliza el receptor BZ_1 de modo similar al *zolpidem* y al *zaleplón.* Se emplea asimismo para tratar el insomnio. Se ha observado que *la eszopiclona* mantiene su eficacia durante períodos de hasta 6 meses, en comparación con un placebo. Se absorbe rápidamente (ejerce su efecto máximo al cabo de 1 h), es metabolizado por oxidación y desmetilación por el sistema enzimático del citocromo y se excreta principalmente por la orina. La semivida de eliminación es de 6 h, aproximadamente. Los fenómenos adversos descritos con el uso de la *eszopiclona* consisten en ansiedad, sequedad de boca, cefalea, edemas periféricos, somnolencia y sensación gustativa desagradable.

D. Ramelteón

El *ramelteón* es un agonista selectivo de los subtipos MT_1 y MT_2 de los receptores de melatonina. Normalmente, la luz que estimula la retina transmite una señal al núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que a su vez, a través de una larga vía nerviosa, la transmite a la glándula pineal, donde se inhibe la liberación de melatonina. Al oscurecer, la luz deja de estimular la retina; ya no se inhibe la liberación de melatonina en la glándula pineal y ésta comienza a segregar melatonina. La estimulación de los receptores MT_1 y MT_2 por la melatonina en el NSQ es capaz de inducir y promover el sueño. Se cree que mantiene el ritmo circadiano que subyace al ciclo normal de sueño-vigilia. El *ramelteón* está indicado para el tratamiento del insomnio cuando el trastorno principal es la dificultad para conciliar el sueño (aumento de latencia del sueño). Se cree que el potencial de abuso del *ramelteón* es mínimo. No se han observado signos de dependencia o efectos de

abstinencia. Por lo tanto, puede administrarse este fármaco de un modo prolongado. Sus efectos adversos comunes consisten en mareos, fatiga y somnolencia. También puede aumentar los niveles de prolactina.

E. Antihistamínicos

Los antihistamínicos de venta sin receta médica que poseen propiedades sedantes, como la *difenhidramina, hidroxicina* y la *doxilamina*, son eficaces para el tratamiento del insomnio leve. Sin embargo, suelen ser ineficaces en todos los tipos de insomnio situacional, a excepción de los más leves. Además, tienen numerosos efectos colaterales indeseables (como los anticolinérgicos), de modo que son menos útiles que las benzodiazepinas. Estos antihistamínicos sedantes se comercializan en numerosos productos y están a la venta sin necesidad de receta médica.

F. Etanol

El *etanol (alcohol etílico)* posee efectos ansiolíticos y sedantes, pero su potencial tóxico supera el de sus beneficios. El alcoholismo constituye un grave problema médico y social. El *etanol* es un depresor del SNC que produce sedación y, finalmente, hipnosis cuando se aumenta las dosis. La curva de dosis-respuesta del *etanol* es suave, de modo que la sedación ocurre a lo largo de un amplio intervalo de dosis. Se absorbe fácilmente por v.o. y su volumen de distribución se halla próximo al total del agua corporal. El *etanol* es metabolizado principalmente en el hígado: primero a acetaldehído por la alcohol deshidrogenasa; luego a acetato por la aldehído deshidrogenasa (fig. 9.9). La eliminación es principalmente renal, aunque una fracción se excreta a través de los pulmones. El *etanol* tiene una acción sinérgica con otros muchos fármacos sedantes y puede producir una grave depresión del SNC con las benzodiazepinas, los antihistamínicos o los barbitúricos. El consumo crónico puede conducir a una afectación hepática grave, gastritis y déficits nutricionales. La miocardiopatía es otra consecuencia de su consumo excesivo. El tratamiento de elección para la abstinencia alcohólica es la administración de benzodiazepinas. La *carbamazepina* es eficaz para tratar los episodios convulsivos en la abstinencia.

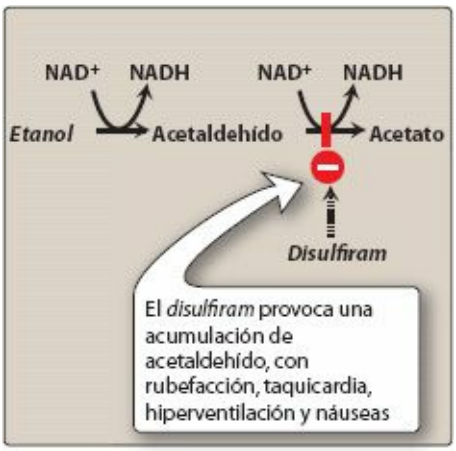


Figura 9.11
Metabolismo del *etanol* y efecto del *disulfiram.* NAD^+, forma oxidada del dinucleótido de adenina-nicotinamida; NADH, forma reducida del dinucleótido de adenina-nicotinamida.

G. Fármacos para la dependencia de alcohol

1. **Disulfiram:** El *disulfiram* bloquea la oxidación del acetaldehído a ácido acético mediante la inhibición de la aldehído deshidrogenasa (v. fig. 9.11). Esto da lugar a la acumulación de

acetaldehído en la sangre, provocando rubefacción, taquicardia, hiperventilación y náuseas. Se ha encontrado cierta aplicación del *disulfiram* en los pacientes que de-sean abandonar el hábito firmemente. Induce una respuesta condicionada de evitación, de modo que el paciente se abstiene de ingerir alcohol para evitar los efectos desagradables de la acumulación de acetaldehído inducida por el *disulfiram.*

2. Naltrexona: La *naltrexona* es un antagonista de los opiáceos de acción prolongada (disponible en presentación oral o en inyectable de acción prolongada), aprobado por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la dependencia alcohólica. Debe utilizarse junto con una psicoterapia de apoyo. Es mejor tolerado que el *disulfiram* y no produce la reacción de aversión que ocasiona este último.

3. Acamprosato: Es un agente que se utiliza en los programas de tratamiento de la dependencia alcohólica. Su mecanismo de acción todavía no se conoce bien y, por lo tanto, debe emplearse junto con una psicoterapia de apoyo.

En la figura 9.12 se resumen las ventajas e inconvenientes terapéuticos de algunos de los ansiolíticos e hipnóticos.

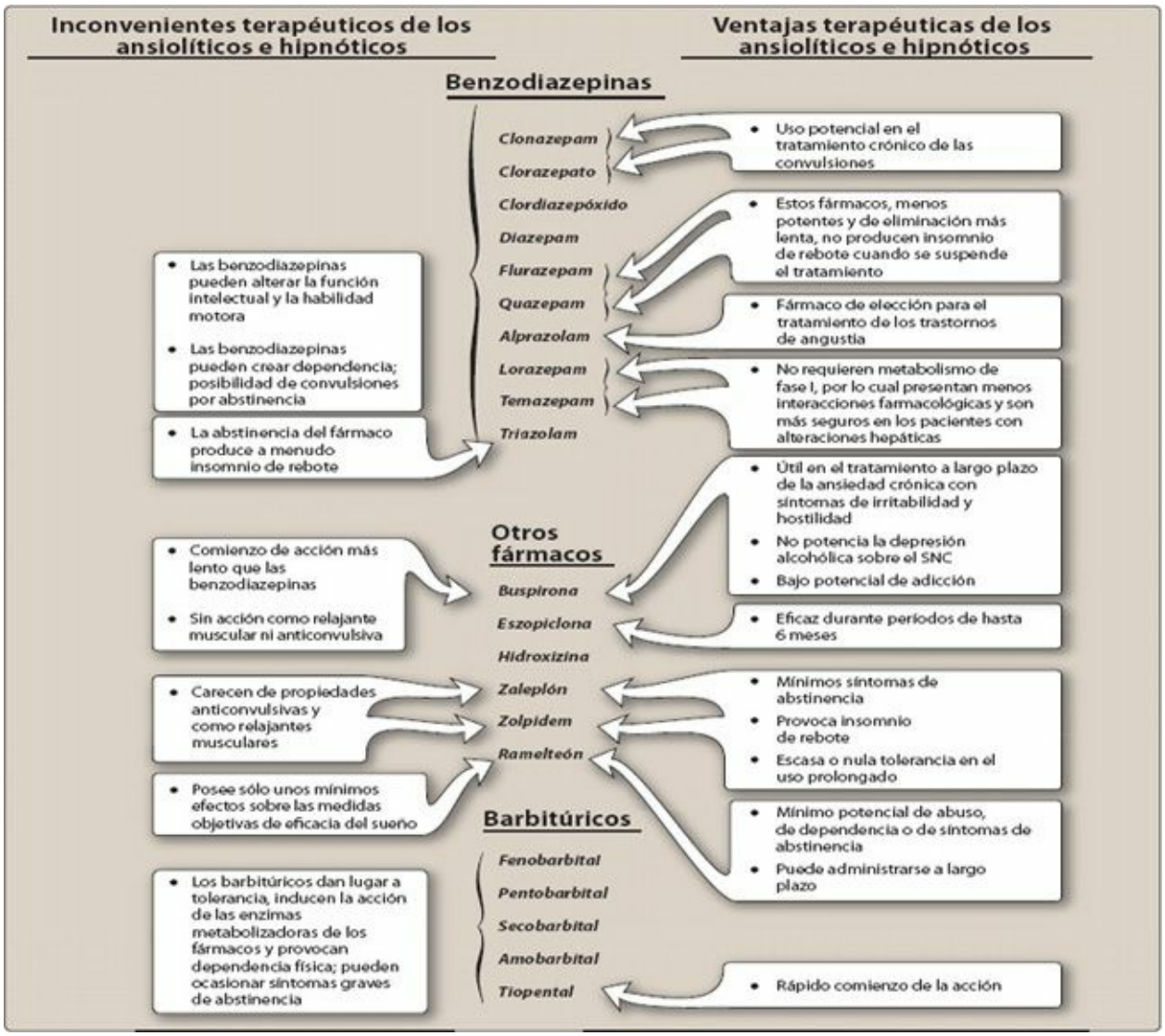


Figura 9.12
Ventajas e inconvenientes terapéuticos de algunos ansiolíticos e hipnóticos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta:

9.1 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

A. Las benzodiazepinas abren directamente los canales de cloro.
B. Las benzodiazepinas tienen acciones analgésicas.
C. La mejoría clínica de la ansiedad requiere un tratamiento de 2 a 4 semanas con benzodiazepinas.
D. Todas las benzodiazepinas ejercen algún efecto se-dante.
E. Las benzodiazepinas, al igual que otros depresores del SNC, producen fácilmente anestesia general.

Respuesta correcta = D. Aunque todas las benzodiazepinas pueden causar sedación, los fármacos etiquetados como «benzodiazepinas» en la figura 9-1 se utilizan para el tratamiento de los trastornos del sueño. Las benzodiazepinas favorecen la unión del GABA a su receptor, lo que aumenta la permeabilidad al cloro. Las benzodiazepinas no alivian el dolor pero pueden reducir la ansiedad asociada al mismo. A diferencia de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO, las benzodiazepinas son eficaces en el plazo de unas horas tras su administración. Las benzodiazepinas no producen anestesia general y, por lo tanto, son fármacos relativamente seguros, con un alto índice terapéutico.

9.2 ¿Cuál de los siguientes hipnóticos tiene acción corta?

A. Fenobarbital.
B. Diazepam.
C. Clordiazepóxido.
D. Triazolam.
E. Flurazepam.

Respuesta correcta = D. El triazolam es un fármaco de acción ultracorta que se utiliza como coadyuvante en la anestesia dental. Las otras opciones no tienen una acción corta.

9.3 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es la correcta?

A. El fenobarbital tiene propiedades analgésicas.
B. El diazepam y el fenobarbital inducen la acción del sistema enzimático P450.
C. El fenobarbital es útil en el tratamiento de la porfiria aguda intermitente.
D. El fenobarbital induce depresión respiratoria, que se aumenta al consumir etanol.
E. La buspirona ejerce acciones similares a las benzodiazepinas.

Respuesta correcta = D. Los barbitúricos y el etanol forman una combinación potencialmente mortal. El feno-barbital no altera el umbral para el dolor. Sólo el feno-barbital induce intensamente la síntesis del sistema hepático del citocromo P450, metabolizador de los fármacos. El fenobarbital está contraindicado en el tratamiento de la porfiria aguda intermitente. La buspirona carece de las propiedades anticonvulsivas y relajantes musculares de las benzodiazepinas y sólo causa una sedación mínima.

9.4 Un hombre de 45 años llega al servicio de urgencias porque ha sufrido lesiones en un accidente de auto-móvil. El nivel de alcohol en sangre es de 275 mg/dl. En los archivos del hospital consta una hospitalización previa por convulsiones alcohólicas. Su esposa confirma que ha estado bebiendo intensamente durante 3 semanas. ¿Qué tratamiento debería recibir el paciente si sufre síntomas de abstinencia?

A. Ninguno.
B. Lorazepam.

C. Pentobarbital.

D. Fenitoína.

E. Buspirona.

Respuesta correcta = B. Es importante tratar las convulsiones asociadas a la abstinencia alcohólica. Las benzodiazepinas, como el clordiazepóxido, el diazepam o el fármaco de acción más corta, el lorazepam, son eficaces para controlar este problema. Tienen menos acción sedante que el pentobarbital o la fenitoína.

Estimulantes del sistema nervioso central 10

I. GENERALIDADES

En el presente capítulo se describen dos grupos de fármacos que actúan principalmente para estimular el sistema nervioso central (SNC). El primer grupo, los estimulantes psicomotores, causan excitación y euforia, menor sensación de fatiga y mayor actividad motora. El segundo grupo, los alucinógenos o fármacos psicoticomiméticos, ocasionan profundos cambios en los patrones del pensamiento y en el estado de ánimo, con escasos efectos sobre el tallo cerebral y la médula espinal. En la figura 10.1) se resumen los estimulantes del SNC. En conjunto, los estimulantes del SNC presentan diversas aplicaciones clínicas y son importantes como inductores de toxicomanía, al igual que los depresores del SNC (descritos en el cap. 9) y los opioides (v. cap. 14) (fig. 10.2).

II. ESTIMULANTES PSICOMOTORES

A. Metilxantinas

Las metilxantinas incluyen la *teofilina*, presente en el té; la *teobromina*, en el cacao, y la *cafeína*. Esta última es el estimulante más consumido en el mundo; se encuentra a su concentración más elevada en el café, pero también está presente en el té, las bebidas de cola, los dulces de chocolate y el cacao.

1. Mecanismo de acción. Se han propuesto diversos mecanismos para las acciones de las metilxantinas, como la translocación del calcio extracelular, el aumento del monofosfato cíclico de adenosina y el monofosfato cíclico de guanosina consecuencia de la inhibición de la fosfodiesterasa, y el bloqueo de los receptores de la adenosina. Esto último explica probablemente las acciones producidas por el consumo habitual de las bebidas que contienen *cafeína*.

2. Acciones

a. SNC: La *cafeína* contenida en 1-2 tazas de café (100-200 mg) produce una disminución de la fatiga y un aumento de la alerta mental gracias a la estimulación de la corteza y otras áreas cerebrales. El consumo de 1,5 g de *cafeína* (12 a 15 tazas de café) produce ansiedad y temblores. La médula espinal se estimula sólo con dosis muy elevadas (2-5 g) de *cafeína*. Las propiedades estimulantes de la *cafeína* pueden generar rápidamente tolerancia, y la abstinencia se acompaña de sensaciones de fatiga y sedación.

b. Sistema cardiovascular: Las acciones de una dosis elevada de *cafeína* son inótropas y cronótropas positivas sobre el corazón. [Nota: el aumento de la contractilidad cardíaca puede ser perjudicial para los pacientes con angina de pecho. En otros casos, el aumento de la frecuencia cardíaca puede desencadenar extrasístoles ventriculares.]

c. Acción diurética: La *cafeína* posee una ligera acción diurética que aumenta la eliminación urinaria de sodio, cloro y potasio.

d. Mucosa gástrica: Debido a que todas las metilxantinas estimulan la secreción gástrica de ácido clorhídrico, los pacientes con úlcera péptica deben evitar las bebidas que contengan estas sustancias.



Figura 10.1
Resumen de los estimulantes del sistema nervioso central.

3. **Usos terapéuticos:** La *cafeína* y sus derivados relajan el músculo liso de los bronquiolos. [Nota: la *teofilina* solía ser la base del tratamiento antiasmático; en la actualidad, ha sido sustituida en gran parte por otros principios activos, como los agonistas β_2y los corticoesteroides.]

4. **Farmacocinética:** Las metilxantinas se absorben bien por v.o. La *cafeína* se distribuye por todo el organismo, incluido el cerebro. Estas sustancias atraviesan la barrera placentaria y llegan al feto; además, se segregan en la leche. Todas las metilxantinas se metabolizan en el hígado, generalmente a través de la vía CYP1A2, y sus metabolitos se excretan por la orina.

5. **Efectos adversos:** Dosis moderadas de *cafeína* producen insomnio, ansiedad y agitación. Se requieren dosis elevadas para que aparezca toxicidad, que se manifiesta por vómitos y convulsiones. La dosis letal es de unos 10 g de *cafeína* (aproximadamente 100 tazas de café), que induce arritmias cardíacas. La muerte debida a la toxicidad por *cafeína* es, por tanto, muy improbable. En individuos que consumen habitualmente más de 600 mg de *cafeína* al día (unas 6 tazas de café) y luego la abandonan bruscamente, se ha observado la aparición de somnolencia, irritabilidad y cefalea.

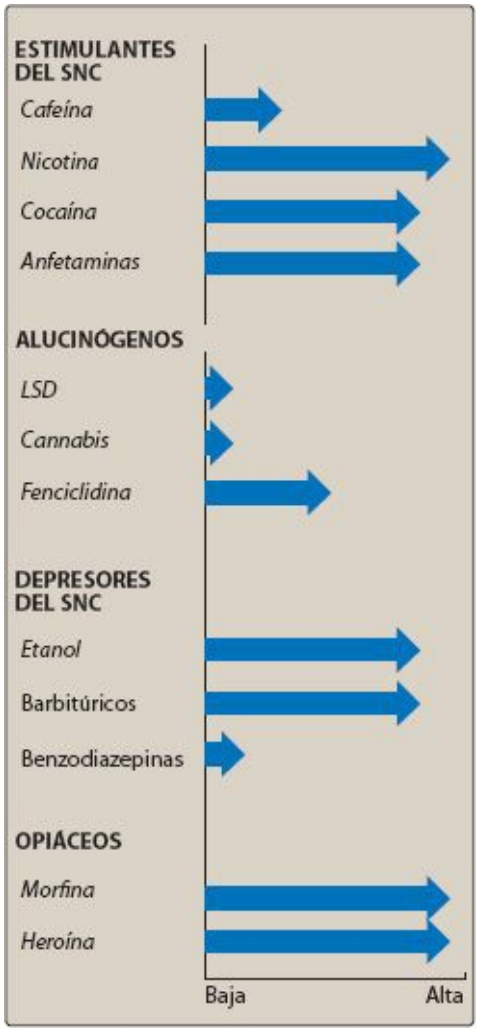


Figura 10.2
Potencial relativo de dependencia física con las sustancias que producen toxicomanías con más frecuencia.LSD, dietilamida del ácido lisérgico

B. Nicotina

La *nicotina* es el ingrediente activo del tabaco. Aunque no se utiliza actualmente de forma terapéutica (excepto en el tratamiento para abandonar el hábito, v. pág. 118), la *nicotina* es importante porque ocupa el segundo lugar, después de la *cafeína*, entre los estimulantes del SNC de mayor consumo, y sigue al alcohol entre los de mayor consumo abusivo. En combinación con los alquitranes y el monóxido de carbono presentes en el humo del tabaco, la *nicotina* constituye un serio factor de riesgo para la patología pulmonar y cardiovascular, diversos cánceres y otras enfermedades. La dependencia no es fácil de superar.

1. **Mecanismo de acción:** A dosis bajas, la *nicotina* causa estimulación ganglionar por despolarización. A dosis altas, produce bloqueo ganglionar. En diversos lugares del SNC existen receptores de *nicotina* que participan en sus acciones estimulantes.

2. **Acciones**

   a. SNC: La *nicotina* es altamente liposoluble y atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Fumar cigarrillos o la administración a dosis bajas de *nicotina* produce un cierto grado de euforia y estimulación, así como relajación. Mejora la atención, el aprendizaje, la resolución de problemas y el tiempo de reacción. Las dosis altas de *nicotina* causan parálisis respiratoria central e hipotensión importante por parálisis bulbar (fig. 10.3). La *nicotina* es un supresor del

apetito.

b. Efectos periféricos: Los efectos periféricos de la *nicotina* son complejos. La estimulación de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal eleva la presión arterial y la frecuencia cardíaca, razón por la que el tabaco es particularmente dañino en los pacientes hipertensos. Muchos individuos con vasculopatías periféricas sufren una exacerbación de sus síntomas al fumar. Por ejemplo, la vasoconstricción inducida por la *nicotina* puede disminuir el flujo sanguíneo coronario e influir así desfavorablemente en los individuos con angina de pecho. La estimulación de los ganglios parasimpáticos aumenta además la motilidad intestinal. A dosis más elevadas, disminuye de forma considerable la presión arterial y cesa la actividad motora gastrointestinal y vesical por bloqueo nicotínico de los ganglios parasimpáticos.



Figura 10.3
Acciones de la *nicotina* sobre el sistema nervioso central.

3. Farmacocinética: Dado que la *nicotina* es altamente liposoluble, su absorción es fácil a través de las mucosas oral, pulmonar y gastrointestinal, así como de la piel. La *nicotina* atraviesa la membrana placentaria y se secreta en la leche. Al inhalar el humo del tabaco, el fumador medio recibe entre 1 y 2 mg de *nicotina* por cigarrillo (la mayoría de cigarrillos contienen entre 6 y 8 mg de *nicotina*). La dosis letal aguda es de 60 mg. Se absorbe más del 90% de la *nicotina* inhalada en el humo. En la depuación de la *nicotina* intervienen su metabolismo pulmonar y hepática, así como la excreción urinaria. La tolerancia a los efectos tóxicos de la *nicotina* se desarrolla rápidamente, a menudo en el plazo de unos días después de haber iniciado el consumo.

4. Efectos adversos: Los efectos de la *nicotina* sobre el SNC incluyen la irritabilidad y los temblores. También puede producir espasmos intestinales, diarrea y elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Además, el consumo de cigarrillos aumenta el ritmo metabólico de una serie de fármacos.

5. Síndrome de abstinencia: Al igual que ocurre con otros agentes de esta clase, la *nicotina* es una sustancia adictiva; la dependencia física se desarrolla rápidamente y puede ser intensa (fig. 10.4). La abstinencia se caracteriza por irritabilidad, ansiedad, agitación, dificultad para concentrarse, cefalea e insomnio. El apetito puede estar afectado y a menudo se producen molestias gastrointestinales. [Nota: los programas para abandonar el hábito que combinan tratamientos farmacológicos y conductuales son los más eficaces.] Se ha demostrado que los parches transdérmicos y los chiclés de *nicotina* reducen los síntomas de abstinencia y ayudan a dejar de fumar con éxito. Por ejemplo, las concentraciones de *nicotina* en la sangre obtenidas al mascar

chicles de *nicotina* equivalen aproximadamente a la mitad del nivel máximo alcanzado al fumar (fig. 10.5). El *bupropión*, un antidepresivo (v. pág. 155), puede reducir la ansiedad por el consumo de cigarrillos.



Figura 10.4
La *nicotina* tiene potencial adictivo.

C. Vareniclina

La *vareniclina* es un agonista parcial a nivel de los receptores neuronales nicotínicos $\alpha_4\beta_2$de la acetilcolina en el SNC. Al tratarse sólo de un agonista parcial en estos receptores, produce un efecto euforizante menor que el ocasionado por la *nicotina* (agonista total en dichos receptores). Por tanto, es útil como complemento en el tratamiento para abandonar el tabaco en pacientes con síntomas de abstinencia de la *nicotina*. Además, la *vareniclina* tiende a atenuar los efectos gratificantes de la *nicotina* si una persona recae en el hábito. Hay que controlar a los pacientes en relación con ideas suicidas, pesadillas vívidas y cambios en el estado de ánimo.

D. Cocaína

La *cocaína* es una droga muy adictiva fácilmente disponible. En la actualidad, más de 3 millones de personas consumen este principio activo en los Estados Unidos. Debido a su potencial para la toxicomanía, la U.S. Drug Enforcement Agency ha clasificado la *cocaína* en la categoría II de sustancias controladas.

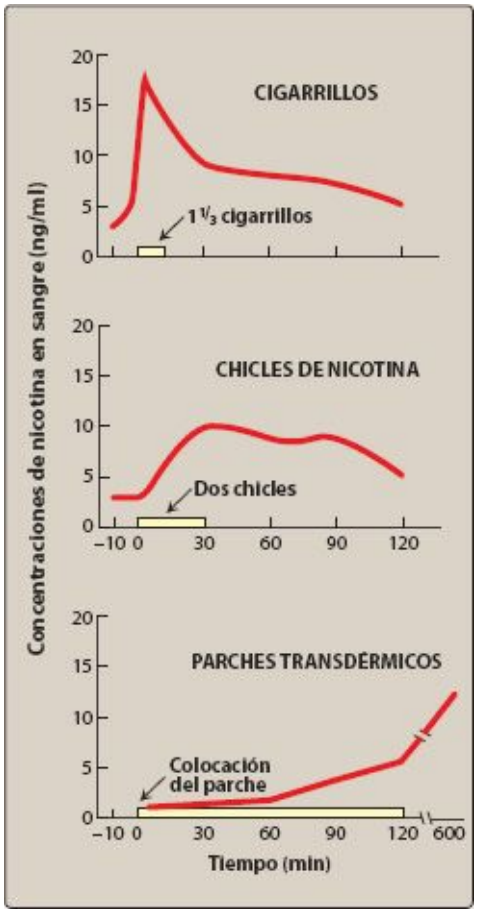


Figura 10.5
Concentraciones sanguíneas de *nicotina* en los individuos fumadores, que mascan chicles de nicotina o reciben nicotina a través de parches transdérmicos.

1. **Mecanismo de acción:** El principal mecanismo de acción que subyace a los efectos centrales y periféricos de la *cocaína* es el bloqueo de la recaptura de las monoaminas (*noradrenalina*, *serotonina* y *dopamina*) en las terminaciones presinápticas a partir de las cuales se liberan estos neurotransmisores (fig. 10.6). Este bloqueo se produce por la unión de la *cocaína* con los transportadores de la recaptura monoaminérgica, que potencia y prolonga las acciones sobre el SNC y periféricas de estas monoaminas. En particular, la prolongación de los efectos dopaminérgicos sobre el sistema de placer del cerebro (sistema límbico) da lugar a la intensa euforia que ocasiona inicialmente la *cocaína*. El consumo crónico de *cocaína* agota la *dopamina*, desencadenando un círculo vicioso de ansiedad por la droga *(craving)*, que alivia temporalmente la depresión grave (fig. 10.7).

2. **Acciones**

   a. **SNC:** Los efectos conductuales de la *cocaína* son el resultado de la potente estimulación de la corteza y el tallo cerebrales. La *cocaína* aumenta vivamente la agudeza mental y produce una sensación de bienestar y euforia similar a la que ocasiona la *anfetamina*. Al igual que ésta, la *cocaína* puede producir alucinaciones y delirios paranoicos o de grandeza. La *cocaína* aumenta la actividad motora y a dosis altas causa temblores y convulsiones, seguidos de depresión respiratoria y vasomotora.

   b. **Sistema nervioso simpático:** A nivel periférico, la *cocaína* potencia la acción de la *noradrenalina* y produce un síndrome de «lucha o huída» característico de la estimulación adrenérgica, que se acompaña de taquicardia, hipertensión, midriasis y vasoconstricción

periférica. Datos recientes sugieren que puede verse alterada la capacidad de los barorreceptores para amortiguar el efecto hipertensivo.

c. Hipertermia: Entre las drogas ilícitas, la *cocaína* es única porque la muerte no sólo puede producirse como consecuencia de la dosis consumida, sino también por la tendencia de la droga a causar hipertermia. [Nota: las tasas de mortalidad por sobredosis de *cocaína* aumentan en épocas calurosas.] Incluso una pequeña dosis de *cocaína* intranasal trastorna la sudoración y la vasodilatación cutánea, además de disminuir la percepción de malestar térmico.

3. Usos terapéuticos: La *cocaína* posee una acción anestésica local que es el único motivo razonable en la actualidad para su uso terapéutico. Por ejemplo, la *cocaína* se aplica por vía tópica como anestésico local en las intervenciones oculares y otorrinolaringológicas. Mientras que la acción anestésica local de la *cocaína* se debe a un bloqueo de los canales de sodio activados por voltaje, la interacción con los canales de potasio puede contribuir a la capacidad de la *cocaína* de producir arritmias cardíacas. [Nota: la *cocaína* es el único anestésico local que causa vasoconstricción. Este efecto es responsable de la necrosis y la perforación del tabique nasal que se observa en la inhalación crónica de la *cocaína* en polvo.]

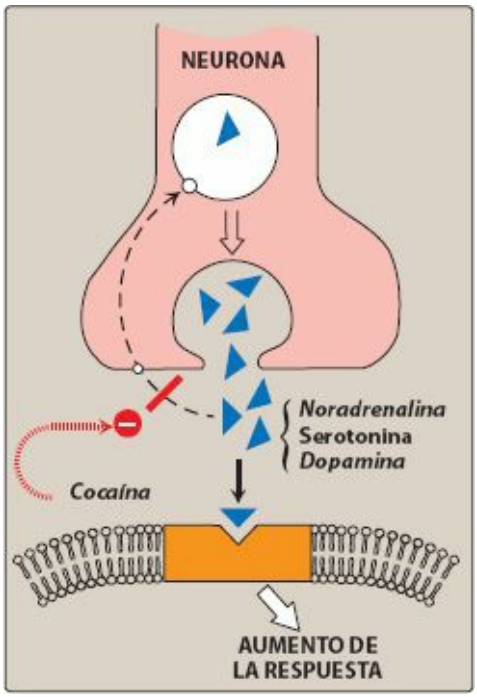


Figura 10.6
Mecanismo de acción de la *cocaína*.



Figura 10.7
La *cocaína* y la *anfetamina* tienen potencial adictivo Dps, despáchese..

4. Farmacocinética: La *cocaína* a menudo se autoadministra por masticación, por inyección i.v., se inhala o fuma. El efecto máximo ocurre entre 15 min y 20 min después de la inhalación intranasal de la *cocaína* en polvo, y la «subida» desaparece entre 1 y 1,5 h. Con la inyección i.v. o al fumar la base libre de la droga *(crack)*, los efectos son rápidos, pero de corta duración. Dado que el comienzo de la acción es muy rápido, el potencial de sobredosis y dependencia es máximo con la inyección i.v. y al fumar *crack*. La *cocaína* se desesterifica rápidamente y se desmetila a benzoilecgonina, que se excreta por la orina. La detección de esta sustancia en la orina permite identificar al consumidor.

5. Efectos adversos

a. Ansiedad: La respuesta tóxica al consumo agudo de *cocaína* puede precipitar una reacción de ansiedad, con hipertensión, taquicardia, sudoración y paranoia. Debido a la irritabilidad, muchos usuarios toman la *cocaína* con alcohol. Un producto de los meta-bolitos de la *cocaína* y el *etanol* es el cocaetileno, una sustancia también psicoactiva que se cree que contribuye a la cardiotoxicidad.

b. Depresión: Al igual que la de todos los estimulantes, la acción de la *cocaína* sobre el SNC va seguida de un período de depresión mental. Los adictos que se abstienen de consumir *cocaína* presentan depresión física y emocional, así como agitación. Este último síntoma puede tratarse con benzodiazepinas o fenotiazinas.

c. Efectos tóxicos: La *cocaína* puede inducir convulsiones y arritmias cardíacas letales (fig. 10.8). Puede ser necesario administrar *diazepam* o *propranolol* por vía i.v. para controlar las convulsiones o las arritmias cardíacas inducidas por esta sustancia, respectivamente. La incidencia del infarto de miocardio en los consumidores de *cocaína* no guarda relación con la dosis, con la duración del consumo o con la vía de administración. No se dispone de ningún marcador que permita identificar a los individuos susceptibles de experimentar efectos cardíacos potencialmente letales por el consumo de *cocaína*.

E. Anfetamina

La *anfetamina* es una amina simpática no catecolaminérgica que produce efectos neurológicos y clínicos muy similares a los de la *cocaína*. La dexanfetamina es el principal miembro de esta clase de compuestos. La *metanfetamina* (conocida también como *speed*) es un derivado de la *anfetamina* que puede fumarse y que prefieren muchos toxicómanos. La *3,4-metilendioximetanfetamina* (también llamada MDMA o éxtasis), un derivado sintético de la *metanfetamina* con propiedades estimulantes y alucinógenas, se considera en la página 537.

1. Mecanismo de acción: Al igual que con la *cocaína*, los efectos de la *anfetamina* sobre el SNC y el sistema nervioso periférico son indirectos; es decir, ambos dependen del aumento de nivel de los neurotransmisores de la catecolamina en la hendidura sináptica. Sin embargo, la *anfetamina* alcanza este efecto mediante la liberación de los depósitos intracelulares de catecolaminas (fig. 10.9). Dado que la *anfetamina* también inhibe la monoaminooxidasa, se liberan fácilmente altos niveles de catecolaminas en los espacios sinápticos. A pesar de sus diferentes mecanismos de acción, los efectos conductuales de la *anfetamina* y sus derivados son similares a los la *cocaína*.

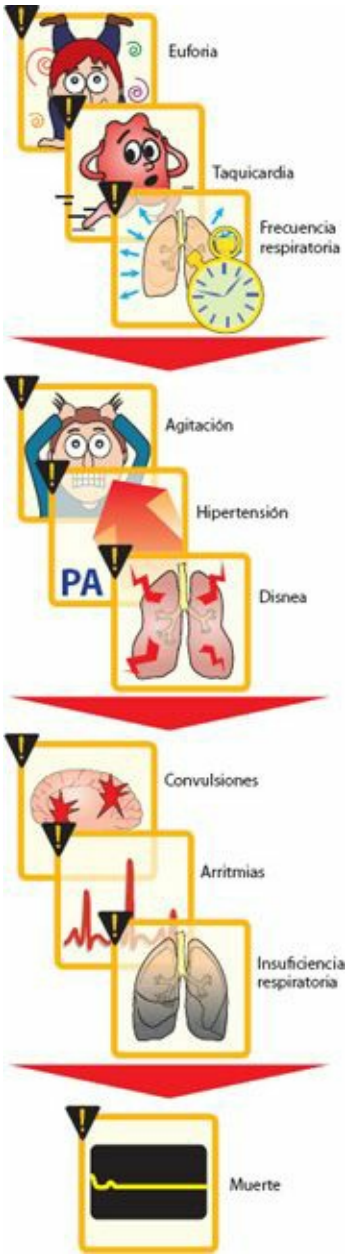


Figura 10.8
Efectos principales del consumo de *cocaína*. PA, presión arterial.

2. Acciones

a. SNC: Los principales efectos conductuales de la *anfetamina* son consecuencia de una combinación de sus propiedades inductoras de la liberación de *dopamina* y *noradrenalina*. La *anfetamina* estimula todo el eje cerebroespinal, la corteza cerebral, el tronco encefálico y el bulbo raquídeo, produciendo un aumento de la alerta, disminución de la fatiga y del apetito e insomnio. Estos efectos estimulantes de la *anfetamina* y sus derivados sobre el SNC justifican su uso terapéutico para la hiperactividad infantil, la narcolepsia y el control del apetito. A dosis altas pueden aparecer psicosis y convulsiones.

b. Sistema nervioso simpático: Además de su notable acción sobre el SNC, la *anfetamina* actúa sobre el sistema adrenérgico, produciendo una estimulación indirecta de los receptores por liberación de *noradrenalina*.

3. Usos terapéuticos: Los factores que limitan la utilidad terapéutica de la *anfetamina* son la dependencia psicológica y fisiológica, similares a las asociadas a la *cocaína*, y el desarrollo de

tolerancia a los efectos euforizantes y anorexigénicos con el uso crónico. [Nota: se desarrolla menos tolerancia a los efectos tóxicos sobre el SNC (p. ej., las convulsiones).]

a. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): Ciertos niños de corta edad son hipercinéticos y carecen de la capacidad para participar más de unos minutos en cualquier actividad. La dextroanfetamina y el *metilfenidato,* derivado de la *anfetamina,* pueden mejorar la atención y aliviar muchos de los problemas asociados con este síndrome, así como reducir la hipercinesia que presentan estos niños. La *lisdexanfetamina* es un profármaco que se convierte en el compuesto activo dextroanfetamina después de su absorción digestiva y su metabolismo. El fármaco prolonga el lapso de atención del paciente y permite así un rendimiento escolar más adecuado. La *atomoxetina* es un fármaco no estimulante cuyo uso se ha autorizado para el TDAH en niños y adultos. [Nota: no debe prescribirse a individuos que toman IMAO, y tampoco se recomienda en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.] A diferencia del *metilfenidato,* que bloquea la recaptura de *dopamina,* la *atomoxetina* es un inhibidor de la recaptura de *noradrenalina.* No crea hábito y no es una sustancia de uso o consumo controlado.

b. Narcolepsia: Se trata de un trastorno relativamente raro del sueño que se caracteriza por unos accesos incontrolables de somnolencia durante el día. A veces se acompaña de catalepsia, una pérdida del control muscular o incluso parálisis que se desencadena por emociones fuertes, como la risa. Sin embargo, la somnolencia es el trastorno que suele motivar el uso de fármacos como la *anfetamina* o el *metilfenidato* para tratar a estos pacientes. Recientemente ha aparecido un nuevo fármaco para el tratamiento de la narcolepsia, el *modafinilo,* y su derivado enantiómero R, el *armodafinilo.* El *modafinilo* provoca menos efectos psicoactivos y euforizantes, o alteraciones del estado de ánimo, las percepciones, el pensamiento y los sentimientos, que son típicos de otros estimulantes del SNC. Promueve, en cambio, el estado de vigilia. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, es posible que intervengan los sistemasadrenérgico y dopaminérgico, si bien se ha observado que difiere de la *anfetamina* a este respecto. El *modafinilo* es eficaz por v.o. Se distribuye bien por todo el organismo y es metabolizado completamente en el hígado. Los metabolitos se excretan por la orina. Los efectos adversos principales consisten en cefalea, náuseas y rinitis. Algunos datos indican que el *modafinilo* posee potencial para generar toxicomanía y dependencia física.

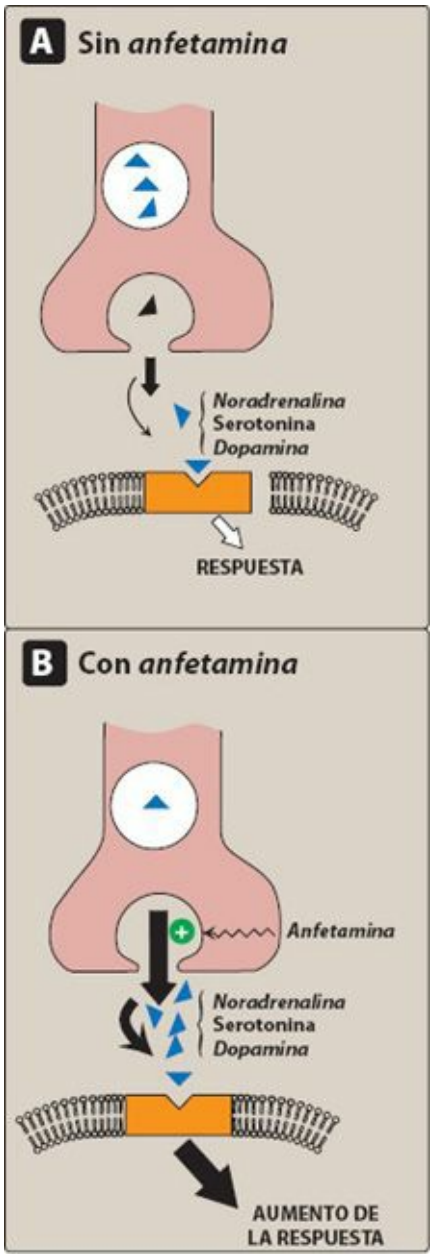


Figura 10.9
Mecanismo de acción de la *anfetamina*.

4. **Farmacocinética:** La *anfetamina* se absorbe completamente en el aparato digestivo, se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina. [Nota: la administración de sustancias alcalinizantes urinarias aumenta la forma no ionizada del fármaco disminuyendo su eliminación.] En caso de toxicomanía, la *anfetamina* se utiliza con frecuencia por vía i.v. o fumada. La euforia producida por la *anfetamina* dura entre 4 y 6 h, de 4 a 8 veces más que la de la *cocaína.*

5. **Efectos adversos:** Las *anfetaminas* pueden causar adicción, que conduce a la dependencia, tolerancia y conducta de ansia de consumo de la droga. Además, poseen los siguientes efectos adversos:

   a. Efectos centrales: Los efectos indeseables derivados del consumo de *anfetamina* consisten en insomnio, irritabilidad, debilidad, mareos, temblores e hiperreflexia (fig. 10.10). La *anfetamina* también puede producir estado confusional, delirio, angustia y tendencias suicidas, especialmente en los pacientes con trastornos mentales. El uso crónico origina una «psicosis anfetamínica» parecida a los episodios psicóticos asociados con la esquizofrenia. Mientras que el consumo prolongado de *anfetamina* se asocia con dependencia física y psíquica, la tolerancia

a sus efectos puede aparecer en unas pocas semanas. Las sobredosis de *anfetamina* se tratan con *clorpromazina* o *haloperidol*, que alivian los síntomas del SNC y la hipertensión gracias a su acción antagonista α. El efecto anorexigénico de la *anfetamina* se debe a su acción sobre el apetito en el hipotálamo lateral.

b. Efectos cardiovasculares: Además de sus efectos sobre el SNC, la *anfetamina* causa palpitaciones, arritmias cardíacas, hipertensión, dolor anginoso y colapso circulatorio. También puede producir cefalea, escalofríos e hipersudoración. Debido a sus efectos cardiovasculares, no debe administrarse *anfetamina* a los pacientes con patología cardiovascular o que reciban IMAO.

c. Efectos sobre el aparato digestivo: La *anfetamina* actúa sobre el aparato digestivo y produce anorexia, náuseas, vómitos, espasmos intestinales y diarrea. La administración de *bicarbonato sódico* aumenta la reabsorción de la *dextroanfetamina* en los túbulos renales hacia el torrente sanguíneo.

d. Contraindicaciones: Los pacientes con hipertensión, patología cardiovascular, hipertiroidismo o glaucoma no deben tratarse con este fármaco, y tampoco quienes tengan antecedentes de drogadicción.

F. Metilfenidato

El *metilfenidato* posee propiedades estimulantes sobre el SNC similares a las de la *anfetamina* y puede conducir asimismo a la toxicomanía, aunque su potencial adictivo está en discusión. Es un fármaco clasificado en la categoría II de sustancias controladas (v. Apéndice, pág. 541). En la actualidad es uno de los medicamentos que se prescriben con más frecuencia en los niños. Se estima que, en Estados Unidos, entre 4 y 6 millones de niños reciben diariamente *metilfenidato* para el tratamiento del TDAH. El isómero farmacológicamente activo, el *dexmetilfenidato*, se ha autorizado en Estados Unidos para el tratamiento del TDAH.



Figura 10.10
Efectos adversos de las *anfetaminas.* Dps, despáchese; PA, presión arterial.

1. **Mecanismo de acción:** Parece que los niños con TDAH producen unas señales de *dopamina* débiles, y esto sugiere que las actividades habitualmente interesantes tienen un escaso aliciente para ellos. Actualmente no se conocen los fundamentos del efecto estimulante del *metilfenidato*, pero un estudio reciente con tomografía por emisión de positrones (TEP) ha apuntado algunas posibilidades de interés. En dicho estudio se observó que el *metilfenidato* es un inhibibidor del transporte de *dopamina* más potente que la *cocaína*, de modo que aumenta la cantidad disponible de *dopamina*. [Nota: el *metilfenidato* puede tener un potencial adictivo menor que la *cocaína* porque penetra en el cerebro de forma mucho más lenta y, por tanto, no induce un aumento tan rápido de los niveles de *dopamina*.]
2. **Usos terapéuticos:** El *metilfenidato* se ha utilizado durante varias décadas para el tratamiento del TDAH en niños de 6 a 16 años. También es eficaz en caso de narcolepsia. A diferencia del *metilfenidato*, el *dexmetilfenidato* no está indicado en el tratamiento de la narcolepsia.
3. **Farmacocinética:** Tanto el *metilfenidato* como el *dexmetilfenidato* se absorben fácilmente tras la administración por v.o. Las concentraciones en el cerebro superan las del plasma. El producto

desesterificado, el ácido ritalínico, se excreta por la orina.

4. **Reacciones adversas:** Los efectos sobre el aparato digestivo son los más comunes: dolores abdominales y náuseas. Puede observarse también anorexia, insomnio, nerviosismo y fiebre. En los pacientes con convulsiones, parece que el *metilfenidat* o aumenta la frecuencia de éstas, especialmente si reciben también antidepresivos. El *metilfenidato* está contraindicado en los pacientes con glaucoma.

5. **Interacciones farmacológicas:** Se ha observado que el *metilfenidato* puede interferir en el metabolismo de la *warfarina,* la *difenilhidantoína,* el *fenobarbital,* la *primidona* y los antidepresivos tricíclicos.

III. ALUCINÓGENOS

La acción principal de algunos fármacos es su capacidad para inducir estados alterados de la percepción de tipo onírico. Muchos de estos estados se acompañan de cambios ambientales llenos de colorido y plasticidad, con modificaciones constantes de formas y colores. El individuo sometido a la influencia de estas sustancias es incapaz de tomar decisiones normalmente, ya que éstas interfieren en el pensamiento racional. Estos compuestos se conocen como alucinógenos o psicoticomiméticos.

A. Dietilamida del ácido lisérgico

La *dietilamida del ácido lisérgico (LSD)* afecta a múltiples lugares del SNC. Presenta actividad agonista de la serotonina (5-HT) en los receptores 5-HT_1 presinápticos mesencefálicos y también estimula los receptores 5-HT_2. También produce activación del sistema nervioso simpático, con midriasis, aumento de la presión arterial, piloerección y elevación de la temperatura corporal. Por v.o., dosis bajas de *LSD* pueden inducir alucinaciones con colores brillantes. También se altera el estado de ánimo. Puede generarse tolerancia y dependencia física, pero la verdadera dependencia es rara. Los efectos adversos consisten en hiperreflexia, náuseas y debilidad muscular. Las dosis altas pueden producir cambios psicóticos de larga duración en los individuos propensos. El *haloperidol* y otros neurolépticos pueden bloquear la acción alucinógena de *LSD* y hacer desaparecer rápidamente el síndrome.

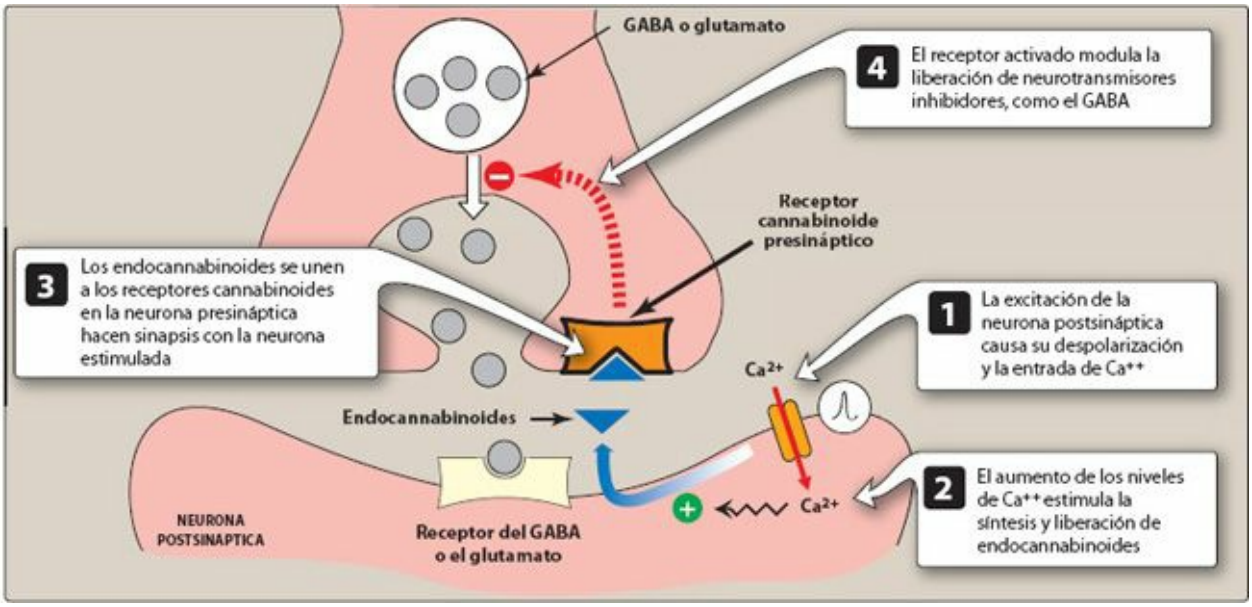


Figura 10.11
Receptor cannabinoide. GABA, ácido γ-aminobutírico.

B. Tetrahidrocannabinol

El principal alcaloide psicoactivo contenido en la marihuana es el Δ^9*tetrahidrocannabinol (THC)*, disponible en forma de *dronabinol*. Según la situación social, el *THC* puede producir euforia, seguida de somnolencia y relajación. Además de afectar a la memoria de los hechos recientes y a la actividad mental, el *THC* reduce la fuerza muscular y altera la actividad motora que requiere habilidad, como la de conducir un automóvil. Su amplia gama de efectos incluye: estimulación del apetito, xerostomía, alucinaciones visuales, delirios y aumento de la actividad sensorial. Se han hallado receptores de *THC*, los denominados receptores CB1, en las terminaciones nerviosas sinápticas inhibidoras que interactúan sinápticamente con las neuronas piramidales. Los CB1 se acoplan a una proteína G. Cabe destacar que, igual que ocurre con los ligandos endógenos del sistema opioide, se han identificado endocannabinoides en el SNC. Estos compuestos, que se unen a los receptores CB1, proceden de la membrana celular, se sintetizan a demanda y pueden actuar como neuromoduladores locales (fig. 10.11). Se cree que la acción del *THC* está mediada por los receptores CB1, aunque todavía se está investigando esta cuestión. Los efectos del *THC* aparecen inmediatamente después de fumar la droga, pero su acción máxima tarda unos 20 min. Los efectos desaparecen en gran parte al cabo de 3 h. El *dronabinol* se administra por v.o. y su acción máxima se alcanza entre 2 y 4 h después de su administración. Sus efectos psicoactivos pueden durar hasta 6 h, pero su acción estimulante delapetito puede persistir durante 24 h. Es altamente liposoluble y tiene un gran volumen de distribución. El *THC* es metabolizado ampliamente por las oxidasas de función mixta. La eliminación tiene lugar principalmente por vía biliar. Los efectos adversos consisten en taquicardia, hipotensión e hiperemia conjuntival. A dosis altas aparece psicosis tóxica (fig. 10.12). Con el consumo frecuente y continuado de la droga aparece tolerancia y una ligera dependencia física. El *dronabinol* está indicado como estimulante del apetito en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que adelgazan. A veces se administra para los vómitos intensos producidos por algunos principios activos quimioterápicos anticancerígenos. El *rimonabant*, antagonista de los receptores CB_1, es eficaz en el tratamiento de la obesidad y se ha observado que disminuye el apetito y el peso corporal en humanos. Este fármaco no está disponible actualmente en Estados Unidos, debido a que en los ensayos clínicos se ha notificado también que induce trastornos psiquiátricos, como ansiedad y depresión, lo cual podría limitar su uso.

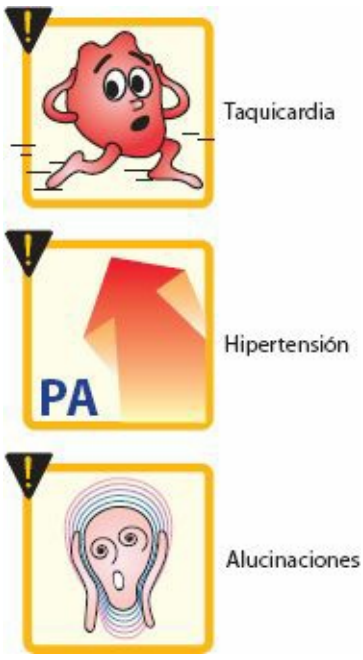


Figura 10.12

Efectos adversos del *tetrahidrocannabinol*. PA, presión arterial.

C. Fenciclidina

La *fenciclidina* (conocida también como «polvo de ángel») inhibe la recaptura de *dopamina*, 5-HT y *noradrenalina*. La acción principal de la *fenciclidina* es la de bloquear el canal iónico regulado por el subtipo NMDA del receptor de glutamato. Esta acción impide el paso de iones críticos (particularmente Ca^{++}) a través de dicho canal. La *fenciclidina* también posee actividad anticolinérgica, aunque sorprendentemente provoca sialorrea. La *fenciclidina* es un análogo de la ketamina, causa anestesia disociativa (insensibilidad al dolor sin pérdida de la conciencia) y analgesia. En esta situación, produce entumecimiento de las extremidades, marcha titubeante, lenguaje confuso y rigidez muscular. A veces da lugar a conductas hostiles y extrañas. A dosis más elevadas produce anestesia, estupor o coma; sin embargo, los ojos pueden permanecer extrañamente abiertos. Aumenta la sensibilidad frente a los estímulos externos, y las acciones sobre el SNC pueden persistir durante 1 semana. A menudo el uso continuado induce tolerancia. La *fenciclidina* carece de aplicaciones terapéuticas, y su manufactura es ilegal en Estados Unidos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

10.1 La policía lleva a un hombre joven muy agitado al servicio de urgencias. El examen psiquiátrico revela que había inhalado cocaína en varias ocasiones durante los últimos días, la última vez 10 h antes. Se le administra un sedante y queda dormido. El fármaco utilizado para contrarrestar la aparente abstinencia de cocaína es muy probablemente:

A. Fenobarbital.

B. Lorazepam.

C. Cocaína.

D. Hidroxizina.

E. Fluoxetina.

Respuesta correcta = B. Las propiedades ansiolíticas de las benzodiazepinas, por ejemplo el lorazepam, las convierten en los fármacos de elección para tratar la ansiedad y la agitación que se producen en la abstinencia de cocaína. El lorazepam presenta asimismo propiedades hipnóticas. El fenobarbital también tiene propiedades hipnóticas, pero su acción ansiolítica es muy inferior a la de las benzodiazepinas. La propia cocaína podría contrarrestar la agitación de la abstinencia, pero su uso no constituiría un tratamiento apropiado. La hidroxizina, un antihistamínico, es eficaz como hipnótico y se utiliza a veces como ansiolítico, sobre todo si hay vómitos. La fluoxetina es un antidepresivo que no actúa de forma inmediata sobre la ansiedad.

Anestésicos 11

I. GENERALIDADES

La anestesia general es un estado reversible de depresión del sistema nervioso central (SNC), que provoca pérdida de percepción de los estímulos externos y de la respuesta a ellos. A los pacientes sometidos a cirugía y otros procedimientos médicos, la anestesia les proporciona cinco beneficios importantes:

- Sedación y reducción de la ansiedad
- Inconciencia y amnesia
- Relajación de músculo esquelético
- Supresión de reflejos indeseables
- Analgesia

No hay ningún fármaco que, por sí solo, sea capaz de lograr dichos efectos de un modo rápido y seguro. Por tanto, para producir una anestesia óptima se utilizan varias clases de fármacos (fig. 11.1). La medicación preanestésica sirve para calmar al paciente, aliviar su dolor y protegerlo frente a los efectos no deseados de los anestésicos administrados durante el acto quirúrgico. Los relajantes musculares facilitan la intubación y suprimen el tono muscular hasta el grado que sea necesario para la intervención. Los anestésicos generales más potentes se administran por inhalación o por vía i.v. Excepto el *óxido nitroso*, los modernos anestésicos inhalados son todos hidrocarburos halogenados volátiles, derivados de las primeras investigaciones y experiencias clínicas con el *éter dietílico* y el *cloroformo*. Por otra parte, los anestésicos generales administrados por vía i.v. son fármacos de diversos tipos, sin relación química entre ellos y que habitualmente se usan para la inducción rápida de la anestesia.

II. FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE EN LA ELECCIÓN DE LA ANESTESIA

Durante el preoperatorio, el anestesista elige los fármacos que ofrece una anestecia segura y eficaz, según la naturaleza del procedimiento quirúrgico o diagnóstico y el estado fisiológico, patológico y farmacológico del paciente.

A. Estado de los sistemas orgánicos

1. **Aparato cardiovascular:** Aunque el efecto hipotensor de la mayoría de los anestésicos es a veces deseable, el descenso de la presión de perfusión podría ocasionar una lesión isquémica de los tejidos. Si durante un procedimiento quirúrgico se presenta un episodio hipotensivo que requiere tratamiento, se administrará una sustancia vasoactiva después de considerar la posibilidad de que ciertos anestésicos, como el *halotano*, sensibilicen el corazón frente a los efectos arritmógenos de los fármacos simpaticomiméticos.



Figura 11.1
Resumen de los fármacos comunes usados para anestesia. Ver el capítulo 5 para un resumen de los agentes bloqueadores neuromusculares.

2. **Aparato respiratorio:** Debe considerarse el estado del aparato respiratorio cuando se administren anestésicos por inhalación. Por ejemplo, el asma y las anomalías de la ventilación o la perfusión complican el control de un anestésico inhalado. Todos los anestésicos por inhalación deprimen el aparato respiratorio y son broncodilatadores. Los anestésicos i.v. y los opioides suprimen la respiración. Estos efectos sobre el funcionamiento pulmonar pueden influir en la capacidad de ventilación y oxigenación adecuadas durante la cirugía y después.

3. **Hígado y riñón:** Dado que el hígado y el riñón no sólo influyen en la distribución y la eliminación de los fármacos anestésicos administrados, sino que también pueden ser los órganos blanco para los efectos tóxicos, debe tenerse en cuenta el estado fisiológico de estos órganos. Es importante saber que la liberación de flúor, bromo y otros productos metabólicos de los hidrocarburos halogenados puede afectar a dichos órganos, especialmente si los metabolitos se acumulan debido a la repetida administración de anestésicos en un período corto.

4. **Sistema nervioso:** La existencia de trastornos neurológicos (p. ej., epilepsia o miastenia grave) influye en la selección de un anestésico. Lo mismo ocurre si la historia del paciente sugiere la presencia de una sensibilidad de origen genético a la hipertermia maligna (v. pág. 140).

5. **Embarazo:** Deben tenerse en cuenta ciertas precauciones al administrar anestésicos y fármacos coadyuvantes a una mujer embarazada. Se ha publicado al menos un informe sobre la posibilidad de que aparezca una anemia aplásica en el recién nacido cuando la madre recibe *óxido nitroso*. También se han descrito casos de fisuras orales en hijos de mujeres a quienes se habían administrado benzodiazepinas. El *diazepam* no debe utilizarse sistemáticamente durante el parto ya que da lugar transitoriamente a hipotonía y trastornos de la termorregulación en el recién nacido.

B. Uso concomitante de fármacos

1. **Múltiples fármacos coadyuvantes:** Habitualmente, los pacientes quirúrgicos reciben una o más de las siguientes medicaciones preanestésicas: benzodiazepinas, como el *midazolam* o el *diazepam*, para aliviar la ansiedad y facilitar la amnesia; barbitúricos, como el *pentobarbital*, para la sedación; antihistamínicos, como la *difenhidramina*, para prevenir las reacciones alérgicas, o la *ranitidina*, para disminuir la acidez gástrica; antieméticos, como el *ondansetrón*, para evitar la posible aspiración del contenido gástrico; opioides, como el *fentanilo*, para la analgesia; y/o anticolinérgicos, como la *escopolamina*, por su efecto amnésico y para prevenir la bradicardia y la secreción de líquidos en el tracto respiratorio (fig. 11.2). Estos fármacos facilitan una inducción anestésica sin problemas y cuando se administran de modo continuo permiten reducir la dosis necesaria del anestésico para mantener el nivel deseado de anestesia quirúrgica (estadio III). Sin embargo, la administración conjunta también puede aumentar los efectos perjudiciales de la anestesia (p. ej., hipoventilación) y producir efectos negativos que no dan si se administra cada fármaco por separado.

2. **Uso concomitante de fármacos adicionales no anestésicos:** Los pacientes quirúrgicos pueden estar sometidos a tratamientos crónicos para combatir el proceso subyacente o presentar toxicomanías que modifiquen la respuesta a los anestésicos. Por ejemplo, los pacientes alcohólicos tienen unos niveles elevados de las enzimas microsomales hepáticas que intervienen en el metabolismo de los barbitúricos, y los toxicómanos pueden ser muy tolerantes a los opioides.

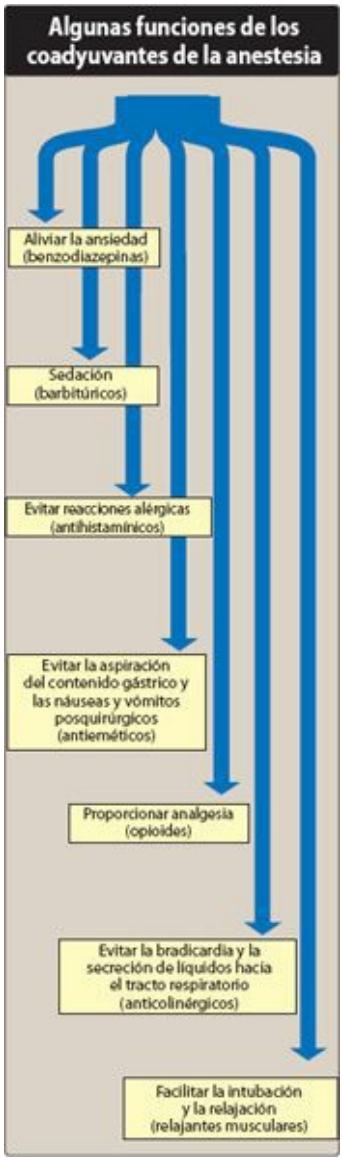


Figura 11.2
Componentes de una anestesia equilibrada.

III. ETAPAS Y PROFUNDIDAD DE LA ANESTESIA

La anestesia general puede dividirse en tres estadios: inducción, mantenimiento y recuperación. La inducción se define como el período que transcurre desde que se comienza a administrar el anestésico hasta que aparece una anestesia quirúrgica eficaz. El mantenimiento proporciona una anestesia quirúrgica continuada. La recuperación es el período que transcurre desde que deja de administrarse la anestesia hasta que el paciente recupera la conciencia y los reflejos fisiológicos protectores. La inducción de la anestesia depende de la rapidez en alcanzar unas concentraciones eficaces del anestésico en el cerebro; la recuperación es lo contrario de la inducción, y depende de la rapidez de difusión del anestésico desde el cerebro. La profundidad de la anestesia es el grado al que se deprime el SNC, y es un parámetro útil para individualizar la anestesia.

A. Inducción

Durante la inducción, es esencial evitar la peligrosa fase de excitación (estadio II, delirio) que se observaba en algunos de los primeros anestésicos, con un comienzo de acción lento (v. más adelante). Por lo tanto, la anestesia general se induce normalmente con un anestésico por vía i.v. como el *tiopental*, que produce inconciencia en el plazo de 25 s tras la inyección. En ese momento

se puede administrar la combinación anestésica elegida, por inhalación o por vía i.v., para alcanzar la anestesia profunda anestésica (estadio III). [Nota: a menudo se administra simultáneamente un relajante muscular por vía i.v. para facilitar la intubación y la relajación. Los relajantes musculares que se usan actualmente son los siguientes: *pancuronio, doxacurio, rocuronio, vecuronio, cisatracurio, atracurio, mevacurio* y *suxametonio*.] En la edad infantil, sin acceso i.v., se utilizan fármacos no irritantes, como el *halotano* o el *sevoflurano*, para inducir la anestesia general (inducción por inhalación).

B. Mantenimiento de la ansestesia

El mantenimiento es el período durante el cual el paciente permanece anestesiado quirúrgicamente. Después de administrar la combinación anestésica elegida, el anestesista monitorea las constantes vitales del paciente y su respuesta a diversos estímulos durante todo el procedimiento quirúrgico con el fin de equilibrar cuidadosamente la cantidad de fármaco inhalado y/o infundido y la profundidad de la anestesia. La anestesia suele mantenerse por la administración de principios activos volátiles ya que estos anestésicos permiten controlar en todo momento la profundidad anestésica. Junto con los fármacos inhalados, a menudo se administran para el dolor opioides como el *fentanilo*, porque los primeros no son buenos analgésicos.

C. Recuperación

Después de la intervención, el anestesista interrumpe la administración de la mezcla anestésica y monitoriza el retorno de la conciencia del paciente. Con la mayoría de los fármacos anestésicos, la recuperación es lo opuesto a la inducción; es decir, la redistribución desde el lugar de actuación (más que la metabolización del anestésico) es lo que determina la recuperación. El anestesista continúa monitoreando al paciente hasta la recuperación completa de sus funciones fisiológicas normales (p. ej., la respiración espontánea, presión arterial y frecuencia cardíaca aceptables, reflejos intactos, etc.). Los pacientes son observados en busca de reacciones tardías como depresión respiratoria debido a opioides administrados para el control del dolor después de la intervención.

D. Profundidad de la anestesia

La profundidad de la anestesia se ha dividido en una secuencia de cuatro estadios. Cada estadio se caracteriza por un aumento de la depresión delsistema nervioso central (SNC) a causa de la acumulación del fármaco anestésico en el cerebro (fig. 11.3). Estos estadios se observaron y definieron con el *éter*, que produce un comienzo anestésico lento. Sin embargo, con el *halotano* y otros anestésicos habitualmente utilizados es difícil distinguir claramente estos estadios porque la anestesia se inicia de un modo rápido.

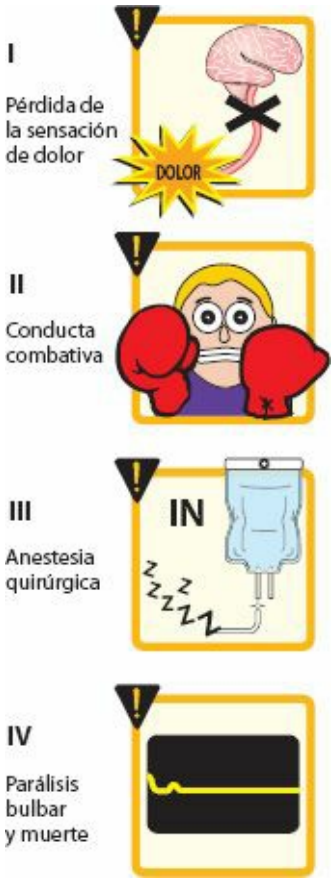


Figura 11.3
Estadios de la anestesia. IN, intervención.

1. **Estadio I: analgesia:** La pérdida de la sensación dolorosa se produce por la interferencia en la transmisión sensitiva en el tracto espinotalámico. El paciente está consciente y puede conversar. A medida que se aproxima el estadio II, se produce amnesia y disminuye la percepción del dolor.
2. **Estadio II: excitación:** Aparece delirio y, posiblemente, una conducta violenta y combativa. Aumenta la presión arterial y se vuelve irregular. Puede aumentar la frecuencia respiratoria. Para evitar este estadio de la anestesia, antes de administrar el anestésico inhalado se inyecta por vía i.v. un barbitúrico de acción corta, como el *tiopental*.
3. **Estadio III: anestesia quirúrgica:** En este estadio, la respiración es regular y se alcanza la relajación muscular. Los reflejos oculares disminuyen progresivamente hasta que cesan los movimientos oculares y las pupilas quedan fijas. En el transcurso de este estadio puede llevarse a cabo la intervención. Se requiere vigilancia cuidadosa para prevenir la progresión no deseada hasta la etapa IV.
4. **Estadio IV: parálisis bulbar:** Durante este estadio hay una profunda depresión de los centros respiratorio y vasomotor, y puede producirse rápidamente la muerte a menos que se adopten medidas para mantener la circulación y la respiración.

IV. ANESTÉSICOS POR INHALACIÓN

Los gases inhalados son la base de la anestesia y se utilizan principalmente para el mantenimiento del estado anestésico después de administrar un fármaco por vía i.v. Ningún anestésico es superior a los demás en todas las circunstancias. Los anestésicos por inhalación ofrecen una ventaja de la que carecen los fármacos administrados por vía i.v.: permiten modificar rápidamente la profundidad de la anestesia cambiando la concentración del fármaco. Los anestésicos generales inhalables tienen curvas

de dosisrespuesta muy pronunciadas. Además, presentan un índice terapéutico muy estrecho (por lo general de 2 a 4), de modo que la diferencia en concentraciones del fármaco que no inducen efecto, que causan anestesia quirúrgica y que provocan depresión cardíaca y respiratoria graves es pequeña. No existen antagonistas. Para minimizar el desperdicio y minimizar el coste, los anestésicos inhalables potentes se administran en un sistema de recirculación que contiene materiales absorbentes, los cuales absorben el dióxido de carbono y permiten volver a respirar el anestésico inhalado.

A. Características comunes de los anestésicos por inhalación

Los modernos anestésicos por inhalación no son inflamables ni explosivos; incluyen el *óxido nitroso*, un gas, y una serie de hidrocarburos halogenados volátiles. Este grupo de fármacos disminuye la resistencia vascular cerebral, con aumento de la perfusión de este órgano. También producen broncodilatación y disminuyen la ventilación/min (volumen de aire por unidad de tiempo que entra y sale de los pulmones) y la vasoconstricción pulmonar hipóxica (aumento de la resistencia vascular pulmonar en regiones poco ventiladas de los pulmones, que permite redirigir el flujo sanguíneo pulmonar hacia las zonas con un mayor contenido de oxígeno). El paso de estos principios activos desde los pulmones a los diferentes com partimentos corporales depende de su solubilidad en la sangre y en los tejidos, así como del flujo sanguíneo. Estos factores desempeñan un papel no sólo en la inducción, sino también en la recuperación.

B. Potencia

La potencia de los anestésicos por inhalación se define cuantitativamente por medio de la concentración alveolar mínima (CAM), que es la concentración espiratoria final del gas anestésico necesaria para suprimir los movimientos en el 50% de los pacientes frente al estímulo de una incisión estandarizada en la piel. [Nota: la CAM es la dosis mediana eficaz (DE_{50}) del anestésico.] La CAM suele expresarse mediante el porcentaje de gas en una mezcla que es necesario para alcanzar el efecto. Numéricamente, la CAM es pequeña en los anestésicos potentes, como el *halotano*, y grande en los menos potentes, como el *óxido nitroso* (N_2O) Por lo tanto, la inversa de la CAM es un índice de la potencia de un anestésico. Los valores de la CAM son útiles para comparar los efectos farmacológicos de diferentes anestésicos (fig. 11.4). Obsérvese que el *óxido nitroso* solo no produce anestesia completa, porque una mezcla con oxígeno suficiente no puede alcanzar este valor de CAM. Cuanto más liposoluble sea un anestésico, más baja será la concentración necesaria para producir la anestesia, y la mayor su potencia. Los factores que pueden incrementar la CAM (y hacen al paciente menos sensible) incluyen hipertermia (más de 42 °C), fármacos que elevan las catecolaminas en el SNC, y abuso crónico de *etanol*. Entre los factores que pueden reducir la CAM (y hacen al paciente más sensible) se encuentran edad avanzada, hipotermia, embarazo, sepsis, intoxicación aguda por *etanol*, administración concurrente de anestésicos i.v., y agonistas de receptores adrenérgicos α_2 (como *clonidina* y *desmedetomidina*).

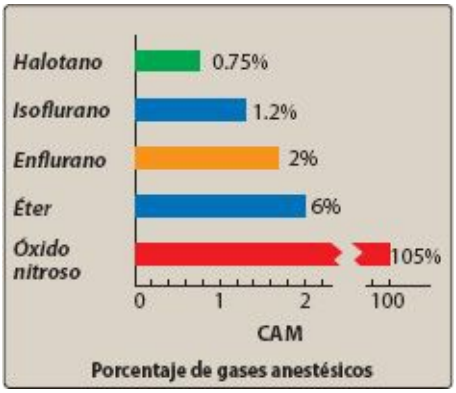


Figura 11.4
Concentraciones alveolares mínimas (CAM) de los gases anestésicos.

C. Captación y distribución de los anestésicos inhalados

El principal objetivo de la anestesia por inhalación es alcanzar una presión parcial encefálica (P_{en}) óptima constante del anestésico inhalado (equilibrio de presión parcial entre alvéolos [P_A] y encéfalo [P_{en}]). De este modo, los alvéolos son las «ventanas al encéfalo» para los anestésicos inhalados. La presión parcial de un gas anestésico en el comienzo de las vías respiratorias es la fuerza que lo impulsa al espacio alveolar y, por lo tanto, a la sangre que lleva el fármaco al cerebro y otros compartimientos corporales. Dado que los gases se mueven de un compartimiento a otro según sus gradientes de presión parcial, se alcanza un equilibrio estacionario cuando la presión parcial en cada uno de estos compartimientos se iguala con la presión parcial de la mezcla inspirada. [Nota: En el equilibrio, presión parcial alveolar = presión parcial arterial = presión parcial encefálica, o $P_A = P_a = P_{en}$]. El tiempo necesario para alcanzar este equilibrio estacionario viene determinado por los siguientes factores:

1. **Lavado de entrada alveolar:** Este término se refiere a la sustitución de los gases alveolares normales por la mezcla anestésica inspirada. El tiempo requerido para este proceso es directamente proporcional a la capacidad residual funcional pulmonar e inversamente proporcional a la tasa ventilatoria, y es independiente de las propiedades físicas del gas. Cuando se alcanza la presión parcial en el pulmón, comienza la transferencia del gas anestésico.

2. **Captación del anestésico:** Se trata del producto de la solubilidad del gas en la sangre por el gasto cardíaco y por el gradiente del anestésico entre los gradientes de presión parcial arterial y venosa.

   a. **Solubilidad en la sangre:** Viene determinada por una propiedad física de la molécula del anestésico, denominada coeficiente de reparto sangre/gas, que es la relación entre la cantidad total de gas en la sangre y la fase de equilibrio del gas (fig. 11.5). Los fármacos con baja o alta solubilidad en la sangre difieren en cuanto a su velocidad de inducción de la anestesia. Por ejemplo, cuando un gas anestésico con baja solubilidad en la sangre, como el *óxido nitroso*, se difunde desde los alvéolos al torrente circulatorio, la cantidad de anestésico que se disuelve en la sangre es escasa. Por lo tanto, el equilibrio entre el anestésico inhalado y la sangre arterial se alcanza rápidamente, y son necesarias relativamente pocas moléculas adicionales del anestésico para elevar su presión parcial arterial; es decir, se llega con rapidez al equilibrio estacionario. En cambio, un gas anestésico con alta solubilidad en la sangre, como el *halotano*, se disuelve en mayor cantidad en la sangre y son necesarias importantes cantidades de anestésico y períodos de tiempo más prolongados para elevar la presión parcial arterial. Esto aumenta los tiempos de inducción y de recuperación, y hace lentos los cambios en el nivel de profundidad de la anestesia en respuesta a las modificaciones de la concentración del fármaco inhalado. En la figura 11.6 se ilustran las curvas de captación para algunos anestésicos por inhalación. La solubilidad en la sangre sigue el orden: *halotano* > *enflurano* > *isoflurano* > *sevoflurano* > *desflurano* > *óxido nitroso*.

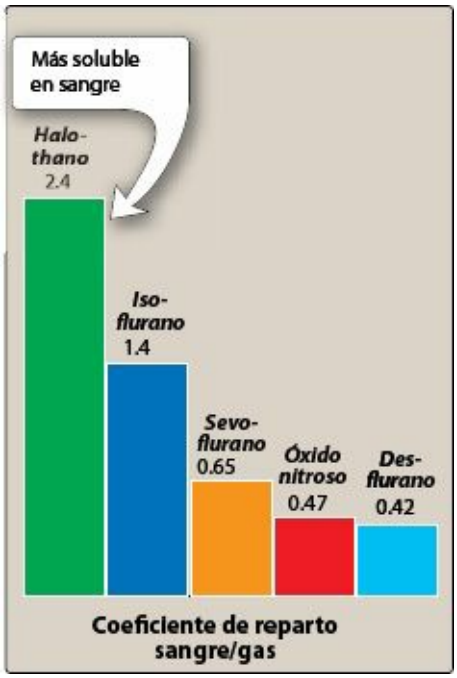


Figura 11.5
Coeficientes de reparto sangre/gas para algunos anestésicos de inhalación.

b. Gasto cardíaco: Es obvio que el gasto cardíaco influye en la llegada del anestésico a los tejidos. En el caso de los anestésicos inhalables, un mayor GC elimina anestésico de los alvéolos más rápido (debido al mayor flujo de sangre por los pulmones) y por tanto reduce la velocidad de aumento de la concentración alveolar del gas. Así, se requerirá más tiempo para que el gas alcance el equilibrio entre los alvéolos y el sitio de acción en el encéfalo. El resultado es que para los anestésicos inhalables, mayor GC = inducción más lenta. Una vez más, para estos fármacos la sangre debe considerarse un depósito farmacológicamente inactivo. Un bajo GC (choque) aumenta la velocidad de aumento de la concentración alveolar del gas, dado que hay menor captación (eliminación hacia tejidos periféricos) que se oponga al ingreso. [Nota: Para los anestésicos intravenosos, véase en la página 144 una explicación de los efectos del GC.]

c. Gradiente de las presiones parciales alveolar y venosa del anestésico: Es la fuerza que impulsa la llegada del anestésico. A efectos prácticos, la presión parcial del anestésico al final del capilar pulmonar puede considerarse como su presión parcial alveolar si no existen trastornos graves de la difusión pulmonar. La circulación arterial distribuye el anestésico a los diferentes tejidos, y el gradiente de presiones impulsa el gas anestésico libre hacia el interior de los tejidos. A medida que la circulación venosa devuelve la sangre desprovista de anestésico al pulmón, se va desplazando más gas hacia la sangre desde el pulmón, según la diferencia de presiones parciales. A medida que pasa el tiempo, la presión parcial en la sangre venosa es muy parecida a la que existe en la mezcla inspirada; es decir, ya no se produce más captación neta del anestésico en el pulmón.

3. Efecto de los diferentes tipos de tejidos sobre la captación del anestésico: El tiempo necesario para que un determinado tejido alcance un equilibrio estacionario con la presión parcial de un determinado gas anestésico en la mezcla inspirada es inversamente proporcional al flujo de sangre en ese tejido; es decir, cuanto más rápido es el flujo, menos tiempo se requiere para alcanzar dicho equilibrio. Además, dicho tiempo es directamente proporcional a la capacidad del tejido para almacenar el anestésico; es decir, una mayor capacidad aumenta el tiempo necesario para llegar al equilibrio estacionario. A su vez, la capacidad es directamente proporcional al volumen del tejido y

al coeficiente de solubilidad tejido/sangre de las moléculas del anestésico. Cuatro compartimentos hísticos principales determinan la cronología de captación del anestésico:

a. **Cerebro, corazón, hígado, riñón y glándulas endocrinas:** Estos tejidos, intensamente perfundidos, alcanzan rápidamente un equilibrio estacionario con la presión parcial del anestésico en la sangre.

b. **Músculos esqueléticos:** Son tejidos mal perfundidos durante la anestesia. Este hecho, unido a su gran volumen, prolonga el tiempo necesario para llegar al equilibrio estacionario.

c. **Tejido adiposo:** También está mal perfundido. Sin embargo, los anestésicos generales potentes son muy liposolubles, de modo que el tejido adiposo tiene una gran capacidad para almacenar el fármaco anestésico. Esta combinación de una llegada lenta y un compartimento de gran capacidad prolonga el tiempo requerido para alcanzar el equilibrio estacionario.

d. **Huesos, ligamentos y cartílagos:** Son tejidos mal perfundidos y con una capacidad relativamente baja para almacenar el fármaco anestésico. Por lo tanto, sólo ejercen una ligera influencia en la cronología de distribución del anestésico a través del organismo.

4. **Lavado de salida:** Cuando se interrumpe la administración de un anestésico inhalado, el organismo se convierte en la «fuente» que impulsa el anestésico hacia el espacio alveolar. Los mismos factores que influyen en el logro del equilibrio estacionario con un anestésico inhalado determinan ahora la cronología de la depuración corporal del fármaco. De acuerdo con ello, el *óxido nitroso* sale del organismo con mayor rapidez que el *halotano* (v. fig. 11.6).

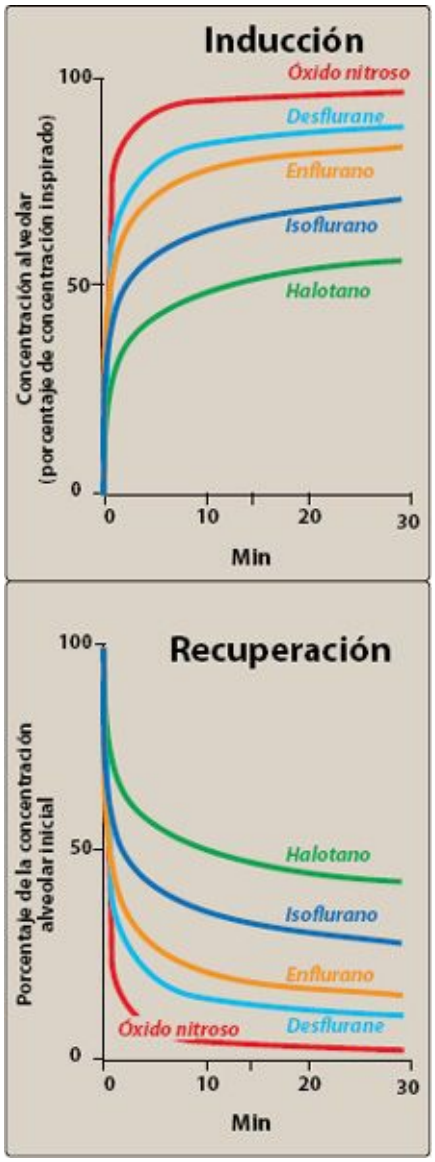


Figura 11.6
Cambios a lo largo del tiempo en las concentraciones en la sangre alveolar de algunos anestésicos de inhalación. N_2 O, óxido nitroso.

D. Mecanismo de acción

No se ha identificado ningún receptor específico como lugar de acción de los anestésicos generales. Incluso, el hecho de que compuestos sin parentesco químico produzcan anestesia va en contra de que exista un receptor. El interés se centra ahora en las interacciones de los anestésicos inhalados con las proteínas que componen los canales iónicos. Por ejemplo, los anestésicos generales aumentan la sensibilidad de los receptores del ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$) al neurotransmisor GABA a unas concentraciones clínicamente eficaces del fármaco. Esto da lugar a una prolongación de la corriente inhibidora del ion cloro después de un pulso de liberación del GABA y, por tanto, a la disminución de la excitabilidad neuronal postsináptica (fig. 11.7). Los anestésicos volátiles también afectan a otros receptores; por ejemplo, inducen el aumento de la actividad de los receptores de glicina inhibidores en las neuronas motoras medulares. Además, los anestésicos por inhalación bloquean la corriente postsináptica excitadora de los receptores nicotínicos. Se desconoce el mecanismo en virtud del cual los anestésicos desempeñan estos papeles moduladores.

E. Halotano

Este fármaco es el prototipo con el que se han comparado los anestésicos por inhalación más recientes. Cuando se introdujo el *halotano*, su capacidad para inducir rápidamente el estado anestésico y permitir una pron ta recuperación, aparte del hecho de no ser explosivo, lo convirtió en el anestésico de elección. Sin embargo, sus efectos adversos, que se exponen a continuación, y la disponibilidad de otros anestésicos que causan menos complicaciones han hecho que este anestésico haya sido en gran parte reemplazado en Estados Unidos.

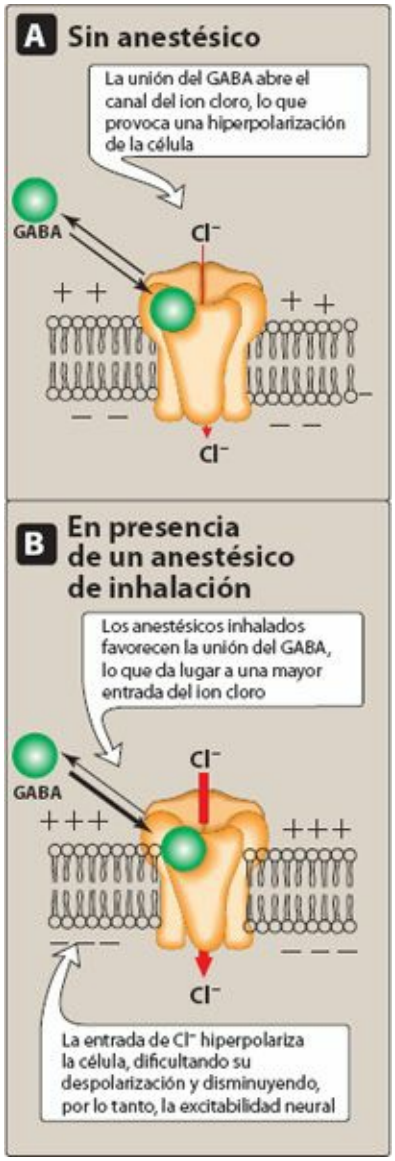


Figura 11.7
Ejemplo de modulación de un canal de la membrana celular dependiente de ligando y modulado por los anestésicos inhalados. GABA, ácido γ-aminobutírico.

1. Usos terapéuticos: El *halotano* es un potente anestésico pero relativamente débil como analgésico, razón por la que suele administrarse conjuntamente con *óxido nitroso*, opioides o anestésicos locales. El *halotano* relaja la musculatura esquelética y el miometrio y puede utilizarse en obstetricia cuando está indicada la relajación del útero. No es hepatotóxico en los pacientes pediátricos (a diferencia del adulto, v. más adelante) y esto, junto a su olor agradable, lo convierte en un anestésico adecuado para la inducción inhalatoria en la edad infantil.

2. Farmacocinética: El *halotano* se metaboliza en el organismo por oxidación a hidrocarburos tóxicos para los tejidos (p. ej., trifluoroetanol) e ion bromo. Estas sustancias pueden ser responsables de la reacción tóxica que desarrollan algunos pacientes (especialmente las mujeres) después de la

anestesia con *halotano*. La reacción comienza con fiebre, seguida de anorexia, náuseas y vómitos, y pueden aparecer signos de hepatitis. [Nota: aunque la incidencia de esta reacción es baja, aproximadamente 1 de cada 10.000 individuos, el 50% de los pacientes afectados fallece por necrosis hepática. Para evitarlo, la anestesia con *halotano* no se repite a intervalos menores de 2 a 3 semanas: todos los anestésicos halogenados por inhalación pueden causar hepatitis aunque con una incidencia mucho menor que el *halotano*. En el caso del *isoflurano*, esto ocurre en 1 de cada 500.000 individuos.]

3. Efectos adversos

a. Efectos cardíacos: Al igual que otros hidrocarburos halogenados, el *halotano* es vagomimético y produce bradicardia sensible a la *atropina*. Además, es arritmógeno. [Nota: estos efectos son especialmente graves si aparece hipercapnia (aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial) por disminución de la ventilación alveolar, o si aumenta la concentración plasmática de catecolaminas.] El *halotano*, al igual que los otros anestésicos halogenados, produce hipotensión dependiente de la concentración. Si durante la anestesia con *halotano* resulta necesario combatir la hipotensión excesiva, se recomienda el empleo de un vasoconstrictor de acción directa, como la *fenilefrina*.

b. Hipertermia maligna: En un porcentaje muy reducido de pacientes, todos los hidrocarburos halogenados anestésicos, así como el relajante muscular *sucanilcolina*, pueden inducir una hipertermia maligna. Aunque se desconoce la etiología de este proceso, en investigaciones recientes se ha hallado un gran aumento en la concentración mioplásmica de ion calcio. Datos muy demostrativos indican que la hipertermia maligna se debe a un defecto de acoplamiento de la excitación y la contracción. Los pacientes quemados o con distrofia de Duchenne, miotonía, osteogénesis imperfecta o enfermedad del núcleo central pueden presentar hipertermia maligna. Si en un paciente aparecen los síntomas característicos de la hipertermia maligna, debe administrársele *dantroleno* y suspender la mezcla anestésica. Por lo tanto, siempre debe haber *dantroleno* disponible para esta situación urgente. Hay que monitorear cuidadosamente al paciente y combatir los problemas respiratorios, circulatorios y renales. El uso de *dantroleno* y la evitación de agentes inductores (p. ej. anestésicos halogenados volátiles y *succinilcolina*) en individuos susceptibles ha reducido en grado notable la mortalidad por este trastorno.

F. Isoflurano

Este anestésico halogenado se utiliza profusamente en Estados Unidos. Es una molécula que experimenta escaso metabolismo y por tanto no es tóxica para hígado o riñón. A diferencia de otros gases anestésicos halogenados, el *isoflurano* no induce arritmias cardíacas ni sensibiliza al corazón frente a la acción de las catecolaminas. En cambio, da lugar a hipotensión dependiente de la concentración debido a vasodilatación periférica. Tiene olor pungente (picante) y estimula los reflejos respiratorios (p. ej. retención de la respiración, salivación, tos y laringoespasmo) y por tanto no se usa para inducir la inhalación. Dada su mayor solubilidad en sangre que la de *desflurano* y *sevoflurano*, el *isoflurano* suele usarse en la actualidad sólo cuando el coste es un factor.

G. Desflurano

El *desflurano* tiene muy rápido inicio de acción y recuperación debido a su baja solubilidad en sangre, la más baja entre todos los anestésicos volátiles. La rapidez de la inducción anestésica con *desflurano* ha hecho aumentar su uso como principio activo para los procedimientos ambulatorios.

Sin embargo, el *desflurano* presenta una baja volatilidad y, por lo tanto, debe administrarse con un vaporizador especial. Al igual que el *isoflurano*, disminuye la resistencia vascular y perfunde muy bien todos los tejidos importantes. Es irritante para las vías aéreas y puede producir laringoespasmo, tos y secreciones excesivas, de modo que no se utiliza el *desflurano* para inducir una anestesia prolongada. Su degradación es mínima y por tanto es rara la toxicidad hística.

H. Sevoflurano

El *sevoflurano* es poco acre y permite una rápida captación sin irritar las vías aéreas durante la inducción. Esto hace que su uso sea adecuado en pediatría y que esté reemplazando al *halotano*. El fármaco presenta una baja solubilidad en la sangre y se capta y elimina rápidamente. La recuperación es más rápida que con otros anestésicos. Se metaboliza en el hígado, con liberación de iones flúor, de modo que puede ser nefrotóxico, igual que el *enflurano*.

I. Óxido nitroso

Se trata de un potente analgésico, no irritante, pero débil como anestésico general. En efecto, el *óxido nitroso* se emplea con frecuencia a concentraciones del 30% en combinación con oxígeno para lograr la analgesia, especialmente en cirugía dental. Sin embargo, el *óxido nitroso* al 80% (sin sustancias coadyuvantes) no puede producir la anestesia quirúrgica y suele combinarse con otros fármacos más potentes para obtener anestesia y analgesia. El *óxido nitroso* es escasamente soluble en la sangre y otros tejidos, lo que posibilita su rápida entrada y salida del organismo. [Nota: el *óxido nitroso*, administrado junto con anestésicos halogenados, puede concentrarlos en los alvéolos gracias a la rápida captación a partir del gas alveolar. Este fenómeno se conoce como «efecto del segundo gas».] Dentro de los compartimentos corporales cerrados, el *óxido nitroso* puede aumentar el volumen (p. ej., causando un neumotórax) o la presión (p. ej., en los senos) porque reemplaza al nitrógeno en los diversos espacios aéreos a una velocidad superior a la de salida del nitrógeno. Además, su velocidad de desplazamiento permite que el *óxido nitroso* retrase la captación de oxígeno durante la recuperación, causando hipoxia por difusión. Este anestésico no deprime la respiración ni produce relajación muscular. En las circunstancias habituales de administración simultánea con otros anestésicos, su efecto sobre el aparato cardiovascular o sobre el aumento del flujo sanguíneo cerebral es moderado o nulo, y es el menos hepatotóxico de los anestésicos por inhalación; probablemente sea el más inocuo de ellos si se administra simultáneamente con al menos un 20% de oxígeno. En la figura 11.8 se presentan algunas características de los anestésicos inhalables.

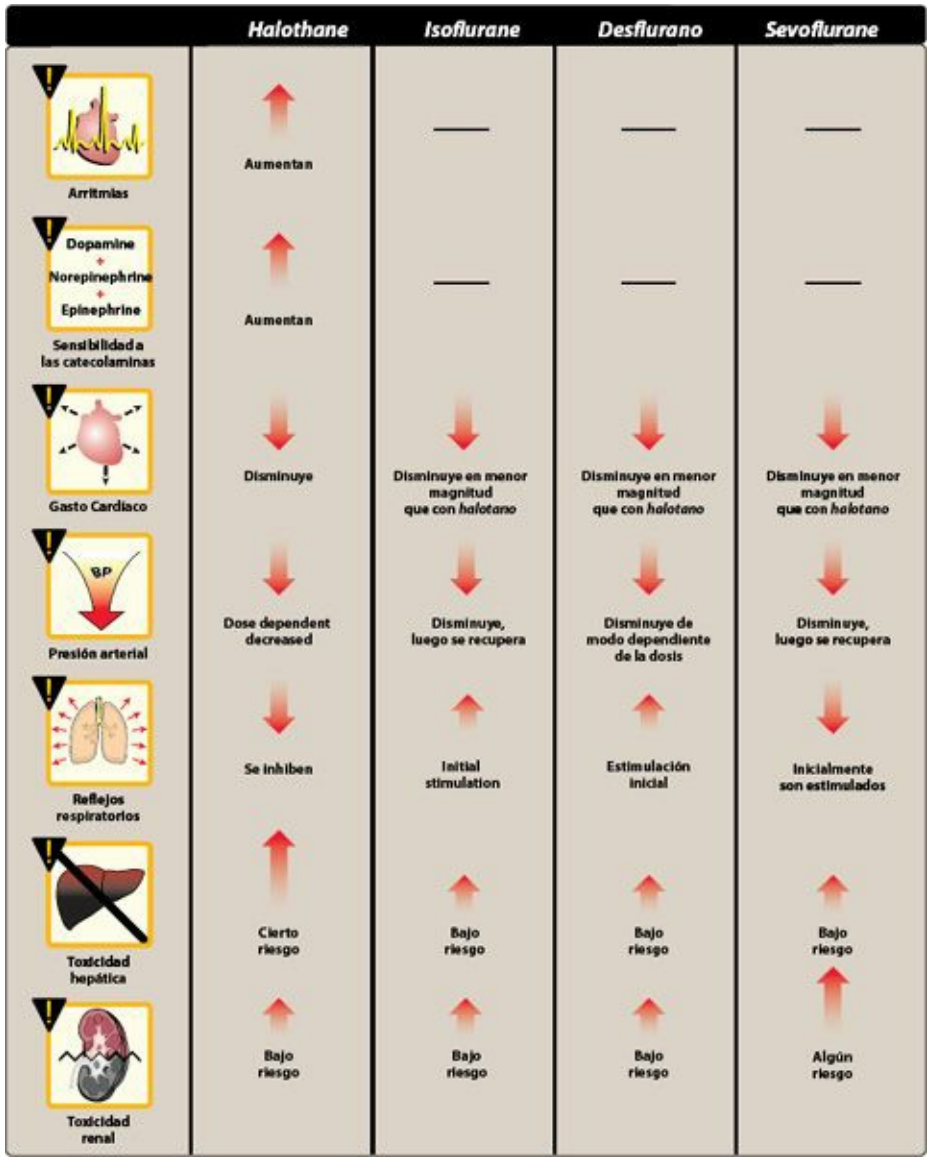


Figura 11.8
Características de algunos anestésicos por inhalación.

V. ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Los anestésicos intravenosos (i.v.) se utilizan a menudo para la inducción rápida de la anestesia. A menudo se dice que esto ocurre en un «lapso de circulación del brazo al encéfalo», o sea el tiempo que se requiere para que el fármaco viaje del sitio de inyección (por lo común el brazo) hasta el encéfalo, donde actúa. La anestesia se mantiene con una sustancia por inhalación apropiada. Los anestésicos i.v. pueden usarse por sí solos para procedimientos cortos o administrarse en infusión para ayudar a mantener la anestesia durante procedimientos más largos. En dosis más bajas, pueden usarse como sedantes

A. Inducción

Después de ingresar en el torrente sanguíneo, un porcentaje del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, el resto permanece no unido o «libre». El grado de unión a proteínas depende de las características físicas del fármaco específico, como grado de ionización y liposolubilidad. La sustancia es llevada por la sangre venosa al lado derecho del corazón, a través de la circulación pulmonar, y por el lado izquierdo del corazón hacia la circulación sistémica. La mayor parte del GC (70%) fluye a encéfalo, hígado y riñón (órganos muy vascularizados). Por tanto, una alta

proporción del bolo inicial del fármaco es llevada a la circulación encefálica y luego pasa por un gradiente de concentración desde la sangre hasta el encéfalo. La velocidad de esta transferencia depende de la concentración arterial del fármaco libre, la liposolubilidad y el grado de ionización. Las moléculas libres, liposolubles y no ionizadas cruzan la barrera hematoencefálica con mayor rapidez. Una vez que el fármaco ha penetrado en el tejido del SNC, ejerce sus efectos. Al igual que en el caso de los anestésicos inhalables, se desconoce el modo de acción exacto de los anestésicos i.v.

B. Recuperación

La recuperación tras el uso de anestésicos i.v. se debe a su redistribución desde sitios en el SNC. Después de la inundación inicial del SNC y otros tejidos muy vascularizados con moléculas no ionizadas, el fármaco comienza a difundirse en otros tejidos con menos irrigación sanguínea. Al ocurrir la captación por tejidos secundarios, de manera predominante músculo esquelético, la concentración plasmática del fármaco desciende, lo cual le permite difundirse hacia fuera del SNC, a favor del gradiente de concentración inverso resultante. Esta redistribución inicial de fármaco en otros tejidos causa la recuperación rápida que se observa después de una dosis única de un fármaco inductor. Metabolismo y depuración plasmática adquieren importancia sólo después de infusiones y dosis repetidas de un fármaco. El tejido adiposo contribuye poco a la redistribución inicial de fármaco libre después de un bolo, debido a su escasa irrigación. Sin embargo, después de dosis o infusiones repetidas, el equilibrio con el tejido adiposo forma un depósito de fármaco, que a menudo retrasa la recuperación.

C. Efecto de la reducción del gasto cardíaco (GC)

En circunstancias en las cuales el GC está reducido (p. ej. en pacientes en choque, ancianos, cardiópatas, etc.), el organismo compensa desviando una mayor proporción del GC hacia la circulación encefálica a fin de preservar el riego sanguíneo encefálico. En estas circunstancias, una mayor proporción de cualquier fármaco dado ingresará en la circulación encefálica. Como resultado, la dosis de fármaco inductor debe reducirse. Además, un descenso en el GC hace que el tiempo de inducción sea prolongado. Esto es, dado que el GC global se reduce, el tiempo necesario para que un fármaco inductor llegue al encéfalo y ejerza su efecto es prolongado. El ajuste lento de una dosis reducida de fármaco i.v. es clave para una inducción segura en pacientes con GC reducido.

D. Propofol

Se trata de un sedante e hipnótico que se administra por vía i.v. y que se utiliza para la inducción o el mantenimiento de la anestesia. El *propofol* se usa ampliamente y ha sustituido al *tiopental* como la primera opción para inducir anestesia y sedación, porque produce una sensación de euforia en el paciente y no provoca náuseas ni vómito postanestésicos.

1. **Inicio de acción:** El comienzo de la acción es suave y se produce en unos 40 s tras la administración. Después de un bolo i.v., ocurre un equilibrio rápido entre el plasma y el tejido ampliamente irrigado del encéfalo, como se describió antes. Las concentraciones plasmáticas declinan con rapidez como resultado de la redistribución, a lo que sigue un período más prolongado de metabolismo hepático y depuración renal. La vida media de redistribución inicial es de 2 a 4 min. La farmacocinética del *propofol* no es alterada por insuficiencia hepática o renal moderadas.
2. **Acciones:** Es necesario complementarlo con opiáceos para lograr la analgesia. Aunque el

propofol facilita la depresión del SNC, en ocasiones produce fenómenos de excitación, como temblores musculares, movimientos espontáneos o hipo. El *propofol* disminuye la presión arterial sin deprimir el miocardio. También disminuye la presión intracraneal. Su efecto depresivo sobre los potenciales evocados del SNC, por ejemplo los somatosensoriales, es mucho menor que con los anestésicos volátiles. Este hecho hace que el *propofol* sea muy útil en intervenciones como la resección de tumores medulares, donde se controlan los potenciales evocados somatosensoriales para valorar las funciones medulares. El *propofol* suele infundirse en dosis menores a fin de producir sedación para procedimientos ambulatorios. La incidencia de náuseas y vómito es muy baja con el uso de *propofol*.

E. Fospropofol

El *fospropofol* es un fármaco hidrosoluble nuevo, aprobado sólo para sedación. El *propofol* se metaboliza en el organismo, y los efectos farmacológicos del *fospropofol* se atribuyen al *propofol* (por tanto, el *fospropofol* es un «profármaco» del *propofol*). De este modo, los valores sanguíneos del *propofol* después de la administración de un bolo de *fospropofol* alcanzan máximos más bajos que los de una dosis equipotente de *propofol*, y su efecto clínico es más sostenido. Dado que el *fospropofol* es hidrosoluble, se espera que los problemas asociados al *propofol* en formulación lipídica (como dolor en el sitio de inyección i.v. y mayor probabilidad de contaminación bacteriana) sean menos frecuentes. Después de la administración de *fospropofol*, la pérdida de la conciencia ocurre en unos 4 min, a diferencia de un tiempo circulatorio en el caso del *propofol*.

F. Barbitúricos

El *tiopental* es un anestésico potente pero un analgésico débil. Se trata de un barbitúrico de acción ultracorta que presenta una elevada liposolubilidad. Cuando los fármacos como el *tiopental* y el *metohexital* se administran por vía i.v., penetran rápidamente en el SNC y deprimen su función, a menudo en menos de 1 min. La difusión fuera del cerebro también puede ocurrir muy rápidamente, por redistribución del fármaco a otros tejidos corporales, como los músculos esqueléticos y, finalmente, el tejido adiposo (fig. 11.9). [Nota: este último lugar sirve como reservorio de fármacos; a partir de él los principios activos van saliendo lentamente, se metabolizan y se excretan.] La breve duración de la acción anestésica se debe a la disminución de la concentración en el cerebro hasta valores inferiores al necesario para producir anestesia. Estos fármacos pueden permanecer en el organismo durante períodos relativamente prolongados tras su administración, ya que cada hora sólo se metabolizan en el hígado cerca de 15% de los barbitúricos que entran en la circulación. Por tanto, la metabolización del *tiopental* es mucho más lenta que su redistribución hística. Los barbitúricos no tienen una acción analgésica significativa, y se hace necesario administrar simultáneamente algún tipo de analgésico durante la anestesia para evitar cambios no deseados en la presión arterial y en la función vegetativa. El *tiopental* ejerce escasos efectos sobre el aparato cardiovascular, aunque puede contribuir a hipotensión grave en pacientes con hipovolemia o choque. Todos los barbitúricos pueden causar apnea, tos, espasmo de los músculos de la pared torácica, laringoespasmo y broncoespasmo. [Nota: esto último es particularmente preocupante en pacientes asmáticos.] Están contraindicados en pacientes con porfiria aguda intermitente o mixta.

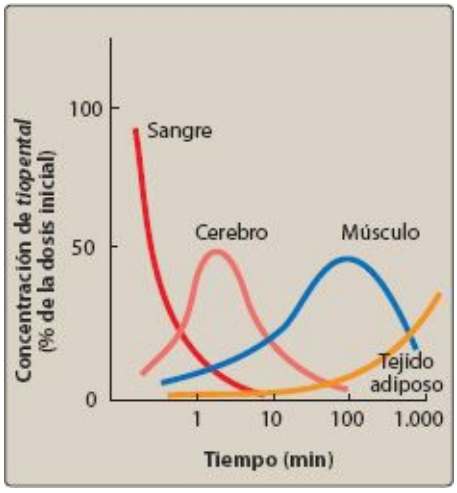


Figura 11.9
Redistribución del *tiopental* desde el cerebro a los músculos y al tejido adiposo.

G. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se utilizan junto con los anestésicos para sedar al paciente. El fármaco de este grupo que se emplea de forma más habitual es el *midazolam*, que está disponible en muchas presentaciones, incluida la oral. El *diazepam* y el *lorazepam* son otras alternativas. Los tres fármacos facilitan la amnesia, además de causar sedación y la mejora de los efectos inhibitorios de diversos neurotransmisores, en particular GABA. Se observan efectos depresores cardiovasculares mínimos, pero todos son depresores respiratorios (en especial cuando se administran por vía i.v.). Son metabolizados por el hígado con semividas de eliminación variables, y la *eritromicina* puede prolongar sus efectos. Las benzodiazepinas pueden inducir una forma temporal de amnesia anterógrada en la cual el paciente retiene la memoria de sucesos pasados pero la nueva información no se transfiere a la memoria a largo plazo. Por tanto, es necesario repetir información importante del tratamiento a la persona una vez que los efectos del fármaco han desaparecido.

H. Opioides

Por sus propiedades analgésicas, los opioides se utilizan con frecuencia junto con los anestésicos; por ejemplo, la combinación de *morfina* y *óxido nitroso* proporciona una anestesia adecuada para la cirugía cardíaca. La elección del opioide para su uso perioperatorio se basa principalmente en la duración de los efectos que se desea conseguir. Los opioides que se emplean con más frecuencia son *fentanilo* y fármacos afines, el *sufentanilo* o el *remifentanilo*, ya que inducen la analgesia con más rapidez que la *morfina*. Se administran por vía i.v., epidural o intratecal. Los opioides no producen una buena amnesia y pueden causar hipotensión, depresión respiratoria y rigidez muscular, además de náuseas y vómitos postanestésicos. Los efectos de los opioides pueden antagonizarse con la *naloxona* (v. pág. 178).

I. Etomidato

Este fármaco se utiliza para inducir la anestesia. Es una sustancia hipnótica, pero carece de actividad analgésica. Dado que su hidrosolubilidad es escasa, se presenta en solución de propilenglicol. La inducción es rápida y el fármaco tiene una acción corta. Sólo se utiliza en los pacientes con arteriopatía coronaria o disfunción cardiovascular, como en el choque. El *etomidato* se hidroliza en el hígado. Entre sus efectos benéficos cabe citar el efecto escaso o nulo sobre el corazón y la circulación. Sus efectos adversos incluyen la disminución de los niveles plasmáticos de cortisol y aldosterona, que puede persistir durante períodos de hasta 8 h y se debe a la inhibición

de la 11.β-hidroxilasa. [Nota: el *etomidato* no debe infundirse durante un largo período debido al riesgo que supone la supresión prolongada de las mencionadas hormonas.] Puede aparecer dolor en el trayecto venoso y no es raro que se produzcan movimientos musculares. Estos últimos se tratan con la administración de benzodiazepinas y opioides.

J. Ketamina

Se trata de un anestésico no barbitúrico de acción corta que induce un estado disociativo en el que el paciente se halla inconsciente, aunque parece estar despierto y no siente dolor. Esta anestesia disociativa proporciona sedación, amnesia e inmovilidad. La *ketamina* interactúa con el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). También estimula el flujo eferente simpático central que, a su vez, estimula el corazón y provoca el aumento de la presión arterial y del gasto cardíaco. Esta propiedad es especialmente benéfica en los pacientes en estado de choque hipovolémico o cardiógeno, así como en los asmáticos. La *ketamina* se utiliza, por tanto, cuando debe evitarse la depresión circulatoria. Estos efectos contraindican el uso de la *ketamina* en los pacientes hipertensos o que han sufrido un ictus. El fármaco es lipófilo y penetra muy rápidamente en la circulación cerebral; al igual que los barbitúricos, se redistribuye a otros órganos y tejidos. Se metaboliza en el hígado pero pueden excretarse pequeñas cantidades de fármaco sin experimentar cambios. La *ketamina* se emplea principalmente en niños y adultos jóvenes para intervenciones cortas, aunque no se utiliza con frecuencia porque aumenta el flujo sanguíneo cerebral e induce alucinaciones postanestésicas («pesadillas»), sobre todo en adultos.

K. Dexmedetomidina

La *dexmedetomidina* es un fármaco sedante empleado en unidade de cuidados intensivos y por anestesiólogos. Es relativamente singular en su capacidad de generar sedación sin causar depresión respiratoria. Como en el caso de la *clonidina*, su mecanismo de acción es antagonismo de receptoresα_2 en ciertas partes del encéfalo. La *dexmedetomidina* tiene efectos sedantes, analgésicos, simpatolíticos y ansiolíticos que embotan muchas de las respuestas cardiovasculares en el período perioperatorio. Reduce las necesidades de anestésicos volátiles, sedantes y analgésicos del paciente sin causar depresión respiratoria significativa. En la figura 11.10 se resumen algunas ventajas y desventajas terapéuticas de los anestésicos.

VI. PARALÍTICOS/BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Los bloqueadores neuromusculares se usan para suprimir reflejos con el fin de facilitar la intubación traqueal, y para inducir relajación muscular cuando es necesario en determinados tipos de cirugía. Su mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores nicotínicos de acetilcolina en la unión neuromuscular. Estos fármacos, entre los que se incluyen *cisatracurio, pancuronio, rocuronio, succinilcolina* y *vecuronio*, se describen en las páginas 64 a 67.

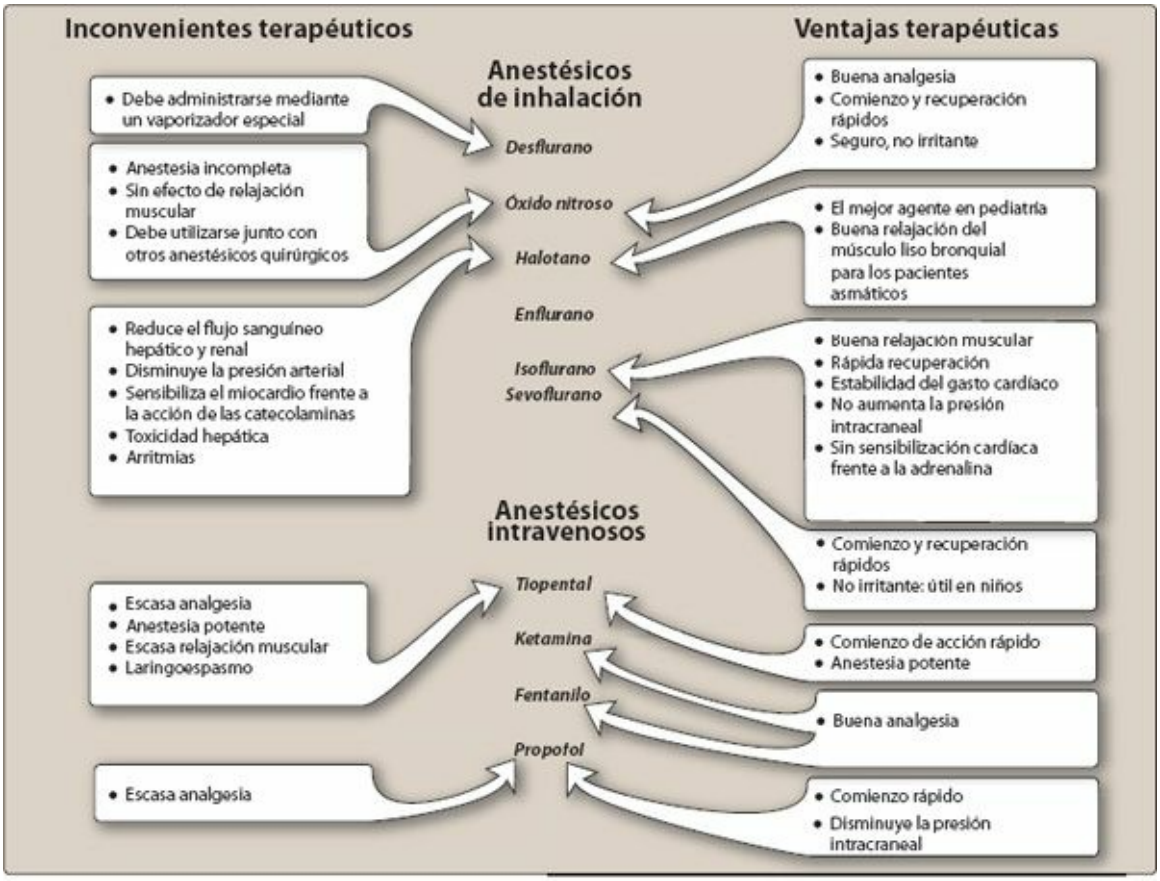


Figura 11.10
Ventajas e inconvenientes terapéuticos de algunos anestésicos.

VII. ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales suprimen la sensación y, en concentraciones más altas, la actividad motora en un área limitada del cuerpo. Estos fármacos se suelen aplicar localmente y bloquean la conducción nerviosa de los impulsos sensitivos desde la periferia al SNC. Se induce anestesia local cuando se impide la propagación de potenciales de acción, de modo que la sensación no puede transmitirse desde la fuente del estímulo hacia el encéfalo. Los anestésicos locales actúan bloqueando canales de sodio para impedir el aumento transitorio en la permeabilidad de la membrana nerviosa al sodio, que se requiere para que ocurra un potencial de acción. Entre las técnicas de suministro se incluyen administración tópica, infiltración, bloqueos anulares, bloqueos de nervios periféricos y bloqueos neuraxiales (raquídeo, epidural o caudal). Las pequeñas fibras amielínicas que conducen los impulsos de la sensibilidad dolorosa y térmica y de la actividad vegetativa son las más sensibles a la acción de los anestésicos locales. Estructuralmente, la anestesia local tiene características fundamentales en común. Entre éstas se incluyen un grupo lipófilo, unido por un enlace amida o éster a una cadena de carbonos la cual, a su vez, está unida a un grupo hidrófilo (fig. 11.11). Los compuestos de esta clase que se utilizan más ampliamente son la *bupivacaína,* la *lidocaína,* la *mepivacaína,* la *procaína,* la *ropivacaína* y la *tetracaína*. La *lidocaína* es el principio activo que se emplea con más frecuencia. La *bupivacaína* destaca por su cardiotoxicidad. La *mepivacaína* no debe utilizarse en la anestesia obstétrica debido a su toxicidad para el recién nacido.

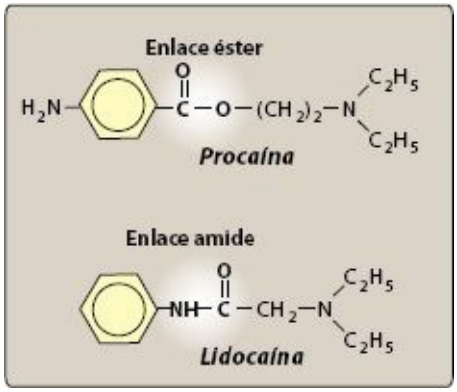


Figura 11.11
Estructuras representativas de éster y anestésicos locales.

A. Metabolismo

La biotransformación de amidas ocurre principalmente en el hígado. La *prilocaína* también se metaboliza en plasma y riñón, y uno de sus meta-bolitos puede causar metahemoglobinemia. Los ésteres son biotransformados por la colinesterasa plasmática (seudocolinesterasa). Puede esperarse que pacientes con deficiencia de seudocolinestarasa metabolicen con mayor lentitud los anestésicos locales ésteres. Sin embargo, a las dosis locales esto tiene escaso efecto clínico. El funcionamiento hepático reducido predispone al paciente a efectos tóxicos pero no debe aumentar en grado significativo la duración del efecto de los anestésicos locales.

B. Inicio y duración del efecto

El inicio y la duración del efecto de los anestésicos locales son influidos por varios factores. Entre éstos se incluyen pH tisular, pKa del fármaco, morfología de los nervios, concentración y liposolubilidad del fármaco. De dichos factores, los más importantes son pH del tejido y pKa del fármaco. A pH fisiológico, estos compuestos tienen carga. La forma ionizada interactúa con el receptor proteínico del canal de sodio para inhibir su funcionamiento y, por tanto, lograr la anestesia local. El pH puede disminuir en sitios de infección, lo cual hace que el inicio del efecto se demore o incluso no ocurra. Dentro de ciertos límites, mayor concentración y liposolubilidad mejoran el inicio de acción en alguna medida. La duración del efecto depende del tiempo que el fármaco pueda permanecer en el nervio para bloquear los canales de sodio.

C. Acciones

Los anestésicos locales causan vasodilatación, lo cual ocasiona difusión rápida desde el sitio de acción y da por resultado una corta duración del efecto cuando dichos fármacos se administran solos. Al añadir el vasoconstrictor *epinefrina* al anestésico local, la rapidez de difusión y absorción del anestésico local disminuye. Esto minimiza la toxicidad sistémica y aumenta la duración del efecto. El funcionamiento hepático no afecta la duración del efecto de la anestesia local, que es determinada por la redistribución y no por la biotransformación. Algunos de estos agentes anestésicos locales confieren beneficios adicionales como el efecto antiarrítmico de la *lidocaína* cuando se administra por vía intravenosa.

D. Reacciones alérgicas

Es muy común que los pacientes informen reacciones alérgicas a los anestésicos locales, pero la investigación muestra que la mayoría de ellas son de origen psicógeno. Las reacciones psicógenas a menudo se diagnostican erróneamente como reacciones alérgicas, e incluso pueden imitarlas, con

signos como urticaria, edema y broncoespasmo. La alergia verdadera a una amida es muy rara, mientras que el éster *procaína* es un tanto más alergénico. Una alergia a un éster impide el uso de otro éster, porque el componente alergénico es el producto de degradación ácido para-aminobenzoico, y el metabolismo de todos los ésteres genera este compuesto. En contraste, una alergia a una amida no impide el uso de otra amida.

E. Administración a niños y ancianos

Antes de administrar un anestésico local a un niño, debe calcularse la dosis máxima basada en el peso del niño con el fin de ayudar a prevenir la sobredosis inadvertida. No existen diferencias significativas en la respuesta a los anestésicos locales entre adultos jóvenes y mayores, y la dosis requerida por cada bloque es la misma sin importar la edad del paciente. Sin embargo, es prudente permanecer muy por debajo de la dosis máxima recomendada en el caso de pacientes ancianos, que a menudo tienen algún problema de funcionamiento hepático. Dado que en ellos también puede esperarse algún grado de afección cardiovascular, puede ser prudente reducir la dosis de *epinefrina*. Ahora se sabe que eran erróneas las recomendaciones que se hacían antes en el sentido de no usar anestésicos locales específicos en pacientes susceptibles a la HM. En la actualidad se reconoce ampliamente que los anestésicos locales son seguros para esos pacientes.

F. Toxicidad sistémica de los anestésicos locales

Las concentraciones sanguíneas tóxicas del fármaco pueden deberse a inyecciones repetidas, o podrían resultar de una sola inyección i.v. inadvertida. Con fines de seguridad, es fundamental aspirar antes de cada inyección. Los signos y síntomas y el momento de los efectos tóxicos sistémicos de los anestésicos locales son impredecibles. El paso más importante al tratar la intoxicación por estos fármacos es considerar el diagnóstico en cualquier paciente con estado mental alterado o inestabilidad cardiovascular luego de la inyección de anestésico local. Los signos del SNC (ya sea excitación o depresión de éste) pueden ser evidentes o bien sutiles, inespecíficos o nulos. El tratamiento de los efectos tóxicos sistémicos de los anestésicos locales incluye manejo de vías respiratorias, apoyo respiratorio y circulatorio, supresión de convulsiones y, en caso necesario, reanimación cardiopulmonar. Administrar una infusión de emulsión lipídica al 20 % (terapia de rescate lipídica) es un activo promisorio en el tratamiento de los efectos tóxicos de anestésicos locales. En la figura 11.12 se presenta un resumen de las propiedades farmacológicas de algunos anestésicos locales.

CARACTERÍSTICA	ÉSTERES • *Procaína* • *Cloroprocaína* • *Tetracaína* • *Cocaína*	AMIDAS • *Lidocaína* • *Bupivacaína* • *Ropivacaína* • *Mepivacaína* • *Prilocaína*
Metabolismo	Rápido por colinesterasa plasmática	Lento, hepático
Toxicidad sistemática	Menos probable	Más probable
Reacción alérgica	Probable: se forman derivados del PABA	Muy rara
Estabilidad en solución	Se degrada en las ampolletas (calor, sol)	Alta estabilidad química
Inicio de acción	Lento en general	Rapidez moderada a alta
pKa	Mayor que el pH fisiológico (8.5 a 8.9)	Cercana al pH fisiológico (7.6 a 8.1)

FÁRMACO	POTENCIA	INICIO DE ACCIÓN	DURACIÓN DEL EFECTO
Procaína	Baja	Rápido	Corta
Cloroprocaína	Baja	Rápido	Corta
Tetracaína	Alta	Lento	Larga (raquídea)
Lidocaína Baja	Baja	Rápido	Intermediate
Mepivacaína	Baja	Moderate	Intermedia
Bupivacaína	Alta	Lento	Larga
Ropivacaína	Alta	Moderate	Larga

Figura 11.12
Resumen de las propiedades farmacológicas de algunos anestésicos locales. PABA = ácido para-aminobenzoico.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

11.1 ¿Cuál de los siguientes principios activos es un analgésico potente, pero un débil anestésico?

A. Etomidato.

B. Halotano.

C. Midazolan.

D. Óxido nitroso.

E. Tiopental.

Respuesta correcta = D. El etomidato es un agente hipnótico pero carece de actividad analgésica. El midazolam es un sedante-amnésico común. Halotano y tiopental son anestésicos potentes con débiles propiedades analgésicas. El óxido nitroso proporciona analgesia adecuada pero es un anestésico débil que debe combinarse con otros agentes para generar anestesia completa.

11.2 La potencia de los anestésicos inhalables se define cuantitativamente como:

A. Coeficiente de reparto sangre/gas.

B. Resistencia cerebrovascular.

C. Concentración alveolar mínima.

D. Índice de volatilidad.

E. Factor de sensibilidad.

Respuesta correcta = C. La potencia de los anestésicos inhalables se define mediante la CAM, que equivale a la mediana de la dosis eficaz (DE_{50}) del anestésico. El coeficiente de reparto sangre/gas determina la solubilidad del gas en la sangre. Los anestésicos inhalables reducen la resistencia cerebrovascular. Índice de volatilidad y factor de sensibilidad no son términos relacionados con los anestésicos inhalables.

11.3 La recuperación luego del uso de agentes inductores i.v. se debe a:

A. Metabolismo hepático.

B. Unión a proteínas.

C. Ionización.

D. Redistribución desde sitios en el SNC.

E. Depuración plasmática.

Respuesta correcta = D. Después de la inundación inicial del SNC con moléculas no ionizadas, el fármaco se difunde en otros tejidos. Con la captación por tejidos secundarios, la concentración plasmática disminuye, permitiendo al fármaco difundirse fuera del SNC. La redistribución inicial del fármaco en otros tejidos causa la recuperación rápida que se observa después de una sola dosis de un fármaco inductor i.v. Unión a proteína, ionización y liposolubilidad influyen en la rapidez de transferencia.

11.4 ¿Cuál de los siguientes principios activos es un anestésico i.v. potente, pero un débil analgésico?

A. Propofol.

B. Benzodiazepinas.

C. Ketamina.

D. Etomidato.

E. Isoflurano.

Respuesta correcta = A. El tiopental es un anestésico potente pero un analgésico débil. Es el anestésico general i.v. más utilizado. Es un barbitúrico de acción ultracorta y de elevada liposolubilidad. Las otras opciones no concuerdan con este perfil.

11.5 Los anestésicos locales:

A. Sólo afectan fibras nerviosas desmielinizadas pequeñas.

B. Tienen un grupo lipófilo o hidrófilo.

C. Tienen un enlace amida o éster.

D. No son afectados por el pH del tejido o el pK_a del fármaco.

E. En su forma ionizada interactúan con el receptor proteínico de los canales de calcio.

Respuesta correcta = C. Las fibras desmielinizadas pequeñas que conducen impulsos de dolor, temperatura y actividad neurovegetativa tienen la máxima sensibilidad a la acción de los anestésicos locales, pero otras fibras nerviosas también son afectadas. Los anestésicos locales tienen un grupo lipófilo, unido por un enlace amida o éster a una cadena de carbonos la cual a su vez se une a un grupo hidrófilo. El inicio y la duración del efecto de los anestésicos locales son influidos tanto por el pH del tejido como por el pKa del fármaco. Los anestésicos locales actúan bloqueando canales iónicos de sodio.

Antidepresivos 12

I. GENERALIDADES

Los síntomas de la depresión son: intensos sentimientos de tristeza, desánimo y desesperación, así como incapacidad para experimentar placer en las actividades habituales, cambios en los patrones de sueño y apetito, pérdida de la energía y pensamientos suicidas. La manía se caracteriza por la conducta opuesta: entusiasmo, patrones rápidos de pensamiento y habla, extrema autoconfianza y escasa capacidad de juicio. [Nota: la depresión y la manía difieren de la esquizofrenia (v. pág. 161), en que esta última da lugar a trastornos del pensamiento.]

II. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS

La mayoría de los antidepresivos clínicamente útiles potencian directa o indirectamente las acciones de la noradrenalina y/o la serotonina en el cerebro. (V. fig. 12.1 para una clasificación de los antidepresivos.) Éste y otros datos condujeron a la teoría de las aminas biógenas, según la cual la depresión se debe a un déficit de monoaminas, como la noradrenalina y la serotonina, en ciertos lugares clave del cerebro. La teoría sugiere que en la manía ocurre lo contrario, una sobreproducción de estos neurotransmisores. La teoría de las aminas para explicar la depresión y la manía es, sin embargo, muy simplista. En efecto, no explica por qué los efectos farmacológicos de los antidepresivos y antimaníacos sobre la neurotransmisión se producen de inmediato mientras que la respuesta terapéutica tarda varias semanas en aparecer. Además, la potencia de los antidepresivos para bloquear la captación de los neurotransmisores no guarda relación con los efectos antidepresivos que se observan clínicamente, lo cual sugiere que la reducción de la captación de los neurotransmisores constituye sólo un efecto inicial de los fármacos, que puede no ser directamente responsable de los efectos antidepresivos. Se ha propuesto que la densidad de los receptores inhibidores presinápticos en el cerebro disminuye en un plazo de 2 a 4 semanas con el uso de los antidepresivos. Esta regulación a la baja de los receptores inhibidores permite una mayor síntesis y liberación de los neurotransmisores en la hendidura sináptica, además de un aumento de la señalización en las neuronas postsinápticas, lo que presumiblemente conduce a una respuesta terapéutica.

III. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) son un grupo de antidepresivos con una selectividad 300 a 3.000 veces mayor por el transportador de serotonina que por el transportador de noradrenalina, característica que contrasta con la de los antidepresivos tricíclicos (v. pág. 155), que inhiben no selectivamente la captura de noradrenalina y serotonina (fig. 12.2). Ambas clases de antidepresivos presentan escasa capacidad para bloquear el transportador de la dopamina. Además, los ISRS presentan una actividad antagonista escasa sobre los receptores muscarínicos, adrenérgicos α e histamínicos H_1. Por tanto, los efectos adversos colaterales habituales que se asocian al uso de antidepresivos tricíclicos, como hipotensión ortostática, sedación, sequedad de boca y visión borrosa, no son frecuentes con los ISRS. El hecho de que los ISRS hayan sustituido en gran parte a los antidepresivos tricíclicos y a los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) como fármacos de elección para el tratamiento de la depresión se debe a que presentan menos efectos adversos y son relativamente seguros, incluso en caso de sobredosis. Entre los ISRS cabe citar los siguientes: *fluoxetina* (el prototipo), *citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina* y *sertralina*. El *citalopram* y la *fluoxetina* son mezclas racémicas cuyos enantiómeros S son los inhibidores más

potentes de la bomba de recaptura de serotonina. El *escitalopram* es el enantiómero S puro del *citalopram.*



Figura 12.1

Resumen de los antidepresivos. Resumen de los antidepresivos.

FÁRMACO	INHIBICIÓN DE LA CAPTACIÓN	
	Noradrenalina	Serotonina
Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina *Fluoxetina*	0	++++
Inhibidores de la recaptación de serotonina/ noradrenalina *Venlafaxina* *Duloxetina*	++* ++++	++++ ++++
Antidepresivo tricíclico *Imipramina*	++++	+++

Figura 12.3

Especificidad relativa de algunos antidepresivo hacia el receptor. *La *venlafaxina* inhibe la recaptación de noradrenalina sólo a dosis altas. ++++, afinidad muy alta; +++, afinidad alta; ++, afinidad moderada; +, afinidad débil; 0, afinidad escasa o nula.

A. Acciones

Los ISRS bloquean la recaptura de serotonina, produciendo un aumento de las concentraciones del neurotransmisor en la hendidura sináptica y aumentando, en último término, la actividad de la neurona postsináptica. Los antidepresivos, incluidos los ISRS, suelen tardar como mínimo 2 semanas en producir una mejoría significativa en el estado de ánimo, y el máximo beneficio puede alcanzarse al cabo de 12 semanas o más (fig. 12.3). Sin embargo, ninguno de los antidepresivos posee una eficacia uniforme. Aproximadamente el 40% de los pacientes deprimidos que se tratan con dosis adecuadas durante 4 a 8 semanas no responden al agente antidepresivo. Quienes no responden a un determinado antidepresivo pueden hacerlo a otro, y el 80% o más responden al menos a un fármaco antidepresivo. [Nota: estos fármacos no suelen producir estimulación del sistema nervioso central (SNC) ni elevación del estado de ánimo en los individuos normales.]

B. Usos terapéuticos

La indicación principal para los ISRS es la depresión, para la cual pueden ser tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos. Otros diversos trastornos responden también favorablemente a los ISRS, a saber: trastorno obsesivo-compulsivo (la única indicación aprobada para la *fluvoxamina*), trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad social, trastorno disfórico premenstrual y bulimia nerviosa (para esta última indicación, sólo está autorizada la *fluoxetina*).

C. Farmacocinética

Todos los ISRS se absorben bien tras la administración oral. Los niveles máximos se alcanzan por término medio al cabo de 2 a 8 h. Los alimentos ejercen un escaso efecto sobre la absorción (excepto con la *sertralina*, cuya absorción aumenta con los alimentos). Sólo la *sertralina* experimenta un metabolismo significativo de primer paso. Todos estos agentes se distribuyen bien, con unos volúmenes de distribución mucho mayores que el peso corporal (15-30 l/kg). La mayoría de los ISRS presentan semividas plasmáticas que oscilan entre las 16 y las 36 h. Son metabolizadas por las enzimas dependientes de P450 y por conjugación con glucurónidos o sulfatos. [Nota: los metabolitos no contribuyen en general a la actividad farmacológica.] La *fluoxetina* difiere de los

otros fármacos de este grupo en dos aspectos. En primer lugar, su semivida es mucho más prolongada (50 h) y se halla disponible como preparado de liberación prolongada para ser administrada una vez a la semana. En segundo lugar, el metabolito del enantiómero S, la S-norfluoxetina, es tan potente como el compuesto original. La semivida del metabolito es muy prolongada, de 10 días por término medio. La *fluoxetina* y la *paroxetina* son inhibidores potentes de una isoenzima hepática del citocromo P450 (CYP2D6), responsable de la eliminación de los antidepresivos tricíclicos, así como de los fármacos neurolépticos y algunos antiarrítmicos y antagonistas adrenérgicos β. [Nota: cerca del 7% de la población de raza blanca carece de esta enzima de P450 y, por lo tanto, metaboliza muy lentamente la *fluoxetina* y otros sustratos de dicha enzima. En la bibliografía, estos individuos son calificados como metabolizadores lentos.] Otras enzimas del citocromo (CYP2C9/19, CYP3A4, CYP1A2) intervienen en el metabolismo de los ISRS y también pueden ser inhibidas en distintos grados por los ISRS e influir, por lo tanto, en el metabolismo de múltiples medicamentos. La excreción de los ISRS se produce principalmente por vía renal, a excepción de la *paroxetina* y la *sertralina*, que también se excretan en las heces (35 y 50%, respectivamente). Las dosis de todos estos fármacos deben reducirse en los pacientes con trastornos hepáticos.

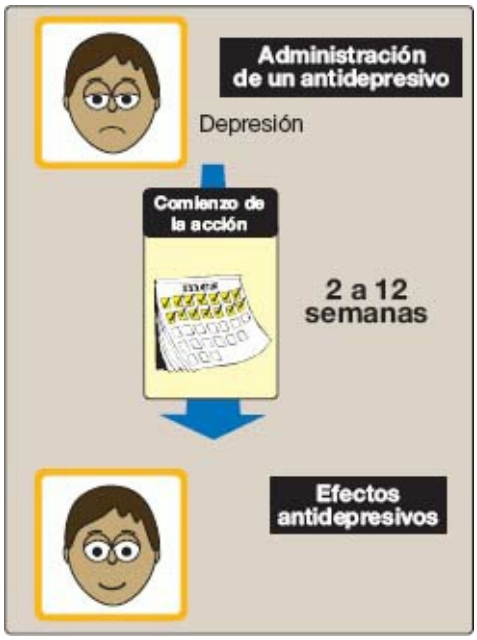


Figura 12.3a

El comienzo de los efectos terapéuticos de los principales antidepresivos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la monoaminooxidasa) requiere varias semanas.

D. Efectos adversos

Aunque se considera que los efectos adversos de los ISRS son menores y menos intensos que los producidos por los antidepresivos tricíclicos y por los IMAO, los ISRS no carecen de efectos adversos desagradables, como cefalea, sudoración, ansiedad y agitación, trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea), debilidad y fatiga, disfunción sexual, cambios de peso, alteraciones del sueño (insomnio y somnolencia) y, como antes hemos indicado, posibles interacciones medicamentosas (fig. 12.4).

1. **Trastornos del sueño.** La *paroxetina* y la *fluvoxamina* son, en general, más sedantes que

activadoras, y pueden ser útiles en los pacientes con dificultades para dormir. En cambio, los pacientes fatigados o con excesiva somnolencia pueden beneficiarse de un antidepresivo de efecto más activador, como la *fluoxetina* o la *sertralina*.

2. **Disfunción sexual.** La pérdida de la libido, la eyaculación tardía y la anorgasmia son otros tantos efectos adversos subnotificados que a menudo detecta el clínico, pero que no aparecen destacados en las listas publicadas de los efectos adversos estándar. Una opción para el tratamiento de la disfunción sexual inducida por los ISRS es la de reemplazar el fármaco causal por otro antidepresivo con menos efectos adversos de esta clase, como el *bupropión* o la *mirtazapina*. Alternativamente, puede reducirse la dosis del fármaco. En los hombres con disfunción eréctil y depresión, el tratamiento con *sildenafilo*, *vardenafilo* o *tadalafilo* (v. pág. 363) puede mejorar la función sexual.

3. **Uso en niños y adolescentes.** Los antidepresivos deben utilizarse con precaución en niños y adolescentes, dado que en 1 de cada 50 niños aumentan las ideas suicidas como resultado del tratamiento con ISRS. En estos pacientes, debe prestarse atención al empeoramiento de la depresión y a las ideas suicidas cuando se inicie la administración de cualquier antidepresivo o se modifique su dosis. *Fluoxetina*, *sertralina* y *fluvoxamina* tienen aprobación de la FDA para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo en niños, y la *fluoxetina* está aprobada para tratar la depresión infantil.

4. **Sobredosis.** Las grandes ingestas de ISRS no suelen producir arritmias cardíacas (a diferencia del riesgo de arritmia asociado los antidepresivos tricíclicos), pero es posible que aparezcan convulsiones por la reducción del umbral convulsivo asociada a todos los antidepresivos. Todos los ISRS pueden ocasionar un síndrome serotoninérgico, con síntomas de hipertermia, rigidez muscular, sudoración, mioclonías (temblor clónico muscular) y cambios en el estado mental y en las constantes vitales, cuando se emplean en presencia de un IMAO u otro fármaco altamente serotoninérgico. Por lo tanto, deben respetarse unos períodos prolongados de reposo de los fármacos de cada clase, antes de administrar otros pertenecientes a otra clase.

5. **Síndrome de interrupción.** Aunque todos los ISRS pueden producir un síndrome de interrupción cuando se suspende bruscamente su administración, el riesgo es mayor en los agentes con semividas más cortas y metabolitos inactivos. La *fluoxetina* es la que tiene el riesgo más bajo de aparición de síndrome de interrupción de los ISRS. Los posibles signos y síntomas que incluye este síndrome, relacionado con la serotonina, consisten en cefalea, malestar general y síntomas de tipo gripal, agitación e irritabilidad, nerviosismo y cambios en el patrón de sueño.

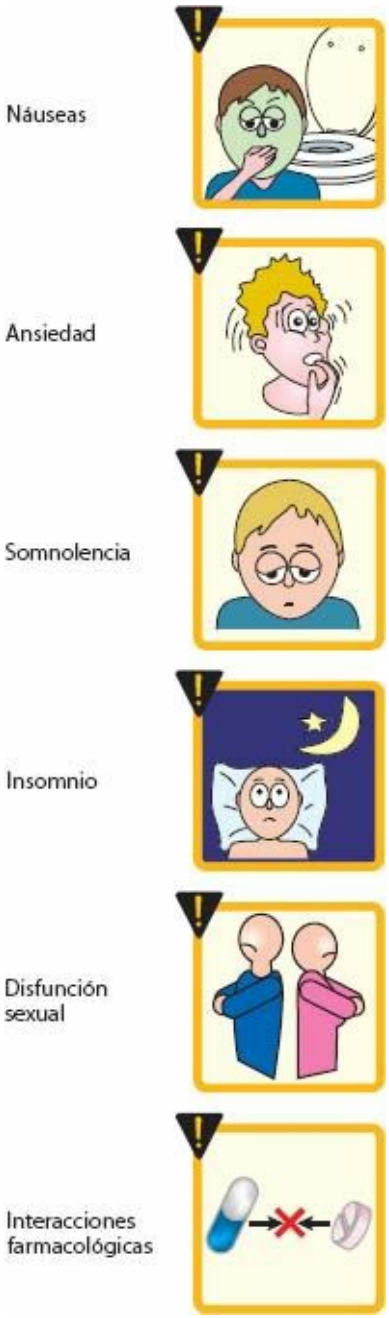


Figura 12.4

Algunos efectos adversos frecuentes observados con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

IV. INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

La *venlafaxina* y la *duloxetina* inhiben selectivamente la recaptura de seroto-nina y noradrenalina (fig. 12.5). Estos fármacos, denominados inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), pueden ser eficaces para tratar una depresión que no responde a los ISRS. Además, la depresión se acompaña a menudo de síntomas de dolor crónico, como cefaleas y dolores musculares, frente a los cuales los ISRS son relativamente ineficaces. Estos dolores están modulados, en parte, por las vías de serotonina y noradrenalina del SNC. Tanto los IRSN como los antidepresivos tricíclicos, con su doble acción inhibidora de la recaptura de serotonina y noradrenalina, son eficaces a veces para aliviar los síntomas físicos del dolor neuropático, como el de la neuropatía periférica diabética. Sin embargo, a diferencia de los antidepresivos tricíclicos, los IRSN tienen una actividad escasa sobre los receptores adrenérgicos, muscarínicos o histamínicos, de modo que presentan menos efectos adversos mediados

por dichos receptores, en comparación con los antidepresivos tricíclicos (v. fig. 12.2). La *venlafaxina* y la *duloxetina* pueden precipitar un síndrome de interrupción si dejan de administrarse bruscamente.

A. Venlafaxina

La *venlafaxina* es un potente inhibidor de la recaptura de serotonina y, a dosis medias o altas, inhibe la recaptura de noradrenalina. A dosis altas inhibe también ligeramente la recaptura de dopamina. La *venlafaxina* inhibe mínimamente las isoenzimas del citocromo P450, y es un sustrato de la isoenzima CYP2D6. La semivida del compuesto original más su meta-bolito activo es de unas 11 h. La *desvenlafaxina* es el metabolito desmetilado activo del compuesto original, *venlafaxina*. Los efectos secundarios más comunes de la *venlafaxina* consisten en náuseas, cefalea, disfunción sexual, mareos, insomnio, sedación y estreñimiento. A dosis altas puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. No se considera que la *desvenlafaxina* tenga un perfil de efectos clínicos o adversos significativamente distinto del propio de la *venlafaxina*.

B. Duloxetina

La *duloxetina*, a cualquier dosis, inhibe la recaptura de serotonina y noradrenalina. En el hígado se disocia en numerosos metabolitos. La *duloxetina* no debe administrarse a los pacientes con insuficiencia hepática. Los metabolitos se excretan por la orina y no se recomienda el uso de *duloxetina* en los pacientes con insuficiencia renal terminal. La presencia de alimento retrasa la absorción del fármaco. La semivida es de unas 12 h. La *duloxetina* se fija intensamente a las proteínas plasmáticas. Son frecuentes los efectos adversos sobre el aparato digestivo, con náuseas, sequedad de boca y estreñimiento; la diarrea y los vómitos son menos comunes. También puede haber insomnio, mareos, somnolencia y sudoración. Asimismo, produce disfunción sexual, junto al posible riesgo de que aumenten la presión arterial o la frecuencia cardíaca. La *duloxetina* es un inhibidor moderado de las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4.

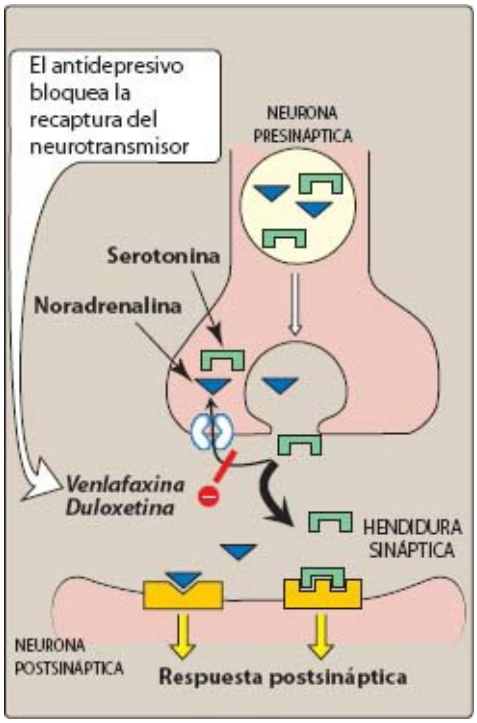


Figura 12.5

Mecanismo de acción propuesto para los inhibidores de la la recaptura de serotonina y noradrenalina.

V. ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS

Los antidepresivos atípicos constituyen un grupo mixto de agentes que actúan a nivel de diferentes lugares. El grupo incluye el *bupropión,* la *mirtazapina,* la *nefazodona* y la *trazodona*. No son más eficaces que los antidepresivos tricíclicos o los ISRS, pero sus perfiles de efectos adversos son diferentes.

A. Bupropión

Este fármaco actúa como un inhibidor débil de la recaptura de dopamina y noradrenalina y alivia los síntomas de la depresión. Su semivida corta puede requerir la administración del fármaco más de una vez al día, o a la utilización de un preparado de liberación prolongada. El *bupropión* es peculiar porque ayuda a disminuir la ansiedad asociada al consumo de tabaco y los síntomas de abstinencia de la *nicotina* cuando se intenta abandonar el hábito. Los efectos secundarios pueden consistir en sequedad de boca, sudoración, nerviosismo, temblor, una incidencia muy baja de disfunción sexual y un mayor riesgo de convulsiones a dosis altas. El *bupropión* es metabolizado por la vía de la isoenzima CYP2D6 y su uso conlleva un riesgo relativamente bajo de interacciones farmacológicas. La dosis diaria de bupropión debe estar dentro de las recomendaciones del fabricante para minimizar el riesgo de convulsiones que pueden ocurrir con altas dosis. Su uso debe evitarse en pacientes con riesgo de convulsiones o que padecen trastornos alimenticios (como la bulimia).

B. Mirtazapina

Este fármaco refuerza la neurotransmisión de serotonina y noradrenalina, por su capacidad para antagonizar la actividad de los receptores α_2 presinápticos. Además, su actividad antidepresiva puede deberse parcialmente a su capacidad antagonista sobre los receptores 5-HT_2. Es un fármaco sedante por su potente acción antihistamínica, pero no produce los efectos adversos antimuscarínicos de los antidepresivos tricíclicos ni interfiere en la función sexual como los ISRS. Con frecuencia produce un aumento del apetito y, por tanto, del peso (v. fig. 12.6). La *mirtazapina* es notablemente sedante, efecto que puede aprovecharse ventajosamente en los pacientes deprimidos con insomnio.

C. Nefazodona y trazodona

Estos fármacos son inhibidores débiles de la recaptura de serotonina. Parece ser que el beneficio terapéutico está relacionado con su capacidad para actuar como antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A} postsinápticos. Con el uso crónico, estos fármacos pueden desensibilizar los auto-rreceptores 5-HT_{1A} presinápticos y, por tanto, aumentar la liberación de serotonina. Ambos fármacos son sedantes, probablemente por su potente actividad antagonista H_1. La *trazodona* se ha asociado con el priapismo y la *nefazodona*, con el riesgo de hepatotoxicidad.

VI. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) bloquean la recaptura de noradrenalina y serotonina en la neurona; si se hubieran descubierto en la actualidad podrían denominarse IRSN, si no fuera por las diferencias que presentan respecto a estos nuevos antidepresivos en cuanto a los efectos adversos. Los ATC incluyen las aminas terciarias *imipramina* (el fármaco prototipo del grupo), *amitriptilina clomipramina, doxepina* y *trimipramina*. Los ATC incluyen además las aminas secundarias *desipramina, nortriptilina* (los metabolitos N-desmetilados respectivos de la *imipramina* y la

amitriptilina) y *protriptilina*. La *maprotilina* y la *amoxapina* son antidepresivos «tetracíclicos» afines que suelen incluirse en el grupo general de los ATC. Todos ellos poseen una eficacia terapéutica similar, de modo que la elección del fármaco puede depender de ciertas circunstancias, como la tolerancia del paciente a los efectos adversos, la respuesta previa, las afecciones médicas preexistentes y la duración de su acción. Los pacientes que no responden a un ATC pueden beneficiarse de otro fármaco de este grupo. Estos fármacos constituyen una valiosa alternativa para los pacientes que no responden a los ISRS.

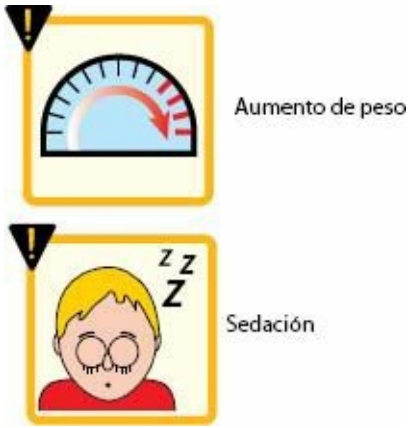


Figura 12.6

Algunos efectos adversos comunes de la mirtazapina.

A. Mecanismo de acción

1. **Inhibición de la recaptura del neurotransmisor.** Los ATC y la *amoxapina* son inhibidores potentes de la recaptura neuronal de noradrenalina y serotonina en las terminaciones nerviosas presinápticas. A concentraciones terapéuticas, no bloquean los transportadores de dopamina. Aumentan las concentraciones de monoaminas en la hendidura sináptica mediante el bloqueo de la vía principal de eliminación del neurotransmisor, lo que en último término causa sus efectos antidepresivos. La *maprotilina* y la *desipramina* son inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina.

2. **Antagonismo sobre los receptores.** Los ATC actúan también como antagonistas en los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos α, histamínicos y muscarínicos (v. fig. 12.3). Se desconoce si alguna de estas acciones explica su beneficio terapéutico. Sin embargo, las acciones a nivel de estos receptores son responsables probablemente de muchos de los efectos desfavorables de los ATC. La *amoxapina* también es antagonista sobre el receptor D_2.

B. Acciones

Los ATC elevan el estado de ánimo, mejoran la alerta mental, aumentan el ejercicio físico y reducen la preocupación mórbida en el 50-70% de los individuos con depresión mayor. El comienzo de la elevación del estado de ánimo es lento y requiere 2 semanas o más (v. fig. 12.3). En los individuos normales, estos fármacos no estimulan el SNC ni elevan el estado de ánimo; sólo en raras ocasiones se ha observado dependencia física y psicológica, pero para evitarla y minimizar los síndromes de interrupción y los efectos colinérgicos de rebote es necesario suspender estos fármacos de un modo lento. Al igual que todos los antidepresivos, estos fármacos pueden utilizarse para el tratamiento prolongado de la depresión.

C. Usos terapéuticos

Los ATC son eficaces para tratar la depresión mayor moderada o grave. Algunos pacientes con trastorno de angustia también responden a estos fármacos. La *imipramina* se ha usado para controlar la enuresis nocturna en niños (mayores de 6 años), dado que estimula la contracción del esfínter vesical interno. En el momento actual se utiliza con cautela debido a su capacidad para producir arritmias cardíacas y otros problemas cardiovasculares graves. Los ATC, especialmente la *amitriptilina*, se han empleado para tratar la cefalea migrañosa y los síndromes de dolor crónico (p. ej., el dolor «neuropático») en diversos procesos álgicos de causa desconocida. Pequeñas dosis de ATC, especialmente la doxepina, pueden ser utilizadas para el tratamiento del insomnio.

D. Farmacocinética

Los antidepresivos tricíclicos se absorben bien por v.o. Por su naturaleza lipófila, se distribuyen ampliamente y penetran con facilidad en el SNC. Esta liposolubilidad explica también la variabilidad de la semivida de estos fármacos, que para la *imipramina*, por ejemplo, es de 4 a 17 h. Como resultado de su variable metabolismo de primer paso por el hígado, la biodisponibilidad de los ATC es escasa e inconstante. Por tanto, deben ajustarse las dosis a partir de la respuesta del paciente y los niveles plas máticos. El período inicial de tratamiento es típicamente de 4 a 8 semanas. La dosis puede reducirse gradualmente para mejorar la tolerancia, a menos que se produzcan recaídas. Estos fármacos son metabolizados por el sistema microsomal hepático (y, por tanto, pueden ser sensibles a los agentes que inducen o inhiben las isoenzimas CYP450) y se conjugan con el ácido glucurónico. Por último, los ATC se excretan como metabolitos inactivos por vía renal.

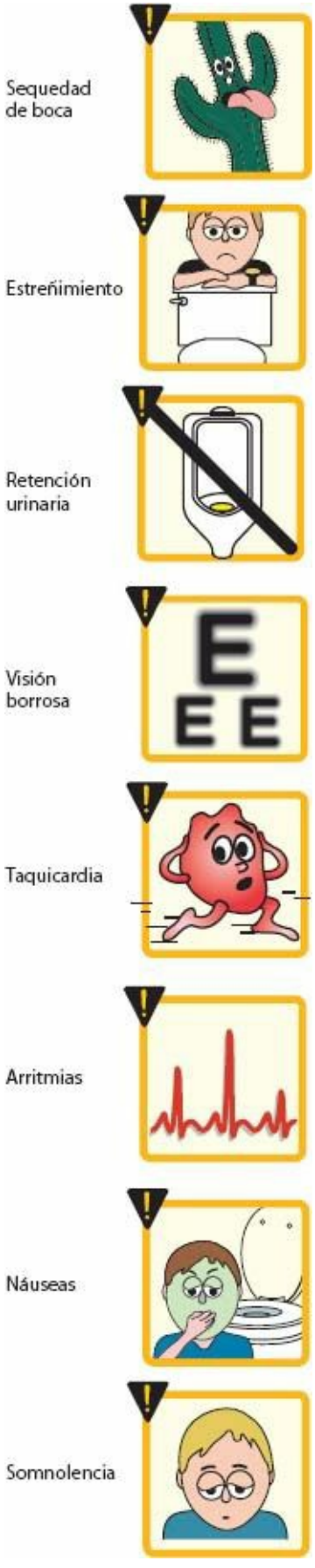


Figura 12.7

Algunos efectos adversos frecuentes de los antidepresivos tricíclicos.

E. Efectos adversos

El bloqueo de los receptores muscarínicos causa visión borrosa, xerostomía (sequedad de boca),

retención urinaria, estreñimiento y agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho (fig. 12.7). Este grupo de antidepresivos hace lenta la conducción cardíaca de modo similar a la *quinidina*, precipitando arritmias potencialmente mortales si el paciente recibe una sobredosis de uno de estos fármacos. Los ATC bloquean asimismo los receptores adrenérgicos α, con hipotensión ortostática, mareos y taquicardia refleja. En la práctica clínica, este problema es el más importante en los sujetos de edad avanzada. La *imipramina* es el fármaco de esta clase con más probabilidades de ocasionar hipotensión ortostática, y la *nortriptilina*, el que tiene menos. La sedación puede ser importante, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento, y guarda relación con el efecto antagonista de estos fármacos sobre los receptores histamínicos H_1. El aumento de peso es un efecto adverso frecuente con los ATC. Los trastornos sexuales, con disfunción eréctil en el hombre y anorgasmia en la mujer, aparecen en una minoría significativa de pacientes, pero su incidencia es más baja que la debida a los ISRS.

1. **Precauciones.** Los ATC (al igual que todos los antidepresivos) deben utilizarse con precaución en los pacientes maníaco-depresivos, incluso durante la fase depresiva, ya que pueden producir un cambio hacia la conducta maníaca. Los ATC tienen un margen terapéutico pequeño; por ejemplo, una dosis de *imipramina* sólo 5-6 veces superior a la dosis máxima diaria puede ser mortal. Los pacientes deprimidos con ideas suicidas deben recibir sólo cantidades reducidas de estos fármacos, y ser sometidos a un control estricto. En la figura 12.8 se muestran las interacciones farmacológicas de los ATC. Estos fármacos pueden exacerbar ciertas afecciones médicas, como la angina inestable, la hiperplasia prostática benigna, la epilepsia y las arritmias preexistentes. También hay que tener precaución al emplearlos en los pacientes muy jóvenes o ancianos.

VII. INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

La monoaminooxidasa (MAO) es una enzima mitocondrial presente en los nervios y otros lugares, como el intestino y el hígado. En las neuronas, los IMAO funcionan como una «válvula de seguridad» para desaminar oxidativamente e inactivar cualquier exceso de moléculas de neurotransmisores (noradrenalina, dopamina y serotonina) que puedan salir de las vesículas sinápticas cuando la neurona se halla en reposo. Los IMAO pueden inactivar la enzima de un modo reversible o irreversible, lo cual permite que las moléculas del neurotransmisor eviten la degradación y, por tanto, se acumulen en la neurona presináptica y salgan a la hendidura sináptica. Se cree que esto activa los receptores de noradrenalina y serotonina y puede ser responsable de la acción antidepresiva indirecta de estos fármacos. Actualmente se dispone de tres IMAO para el tratamiento de la depresión: la *fenelzina*, la *tranilcipromina* y la *selegilina*, un fármaco que fue autorizado anteriormente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pero ahora también lo ha sido para tratar la depresión; la selegilina es el primer antidepresivo disponible en aplicación transdérmica. El uso de los IMAO está limitado actualmente por las complicadas restricciones dietéticas que deben imponerse a los pacientes que reciben estos fármacos.

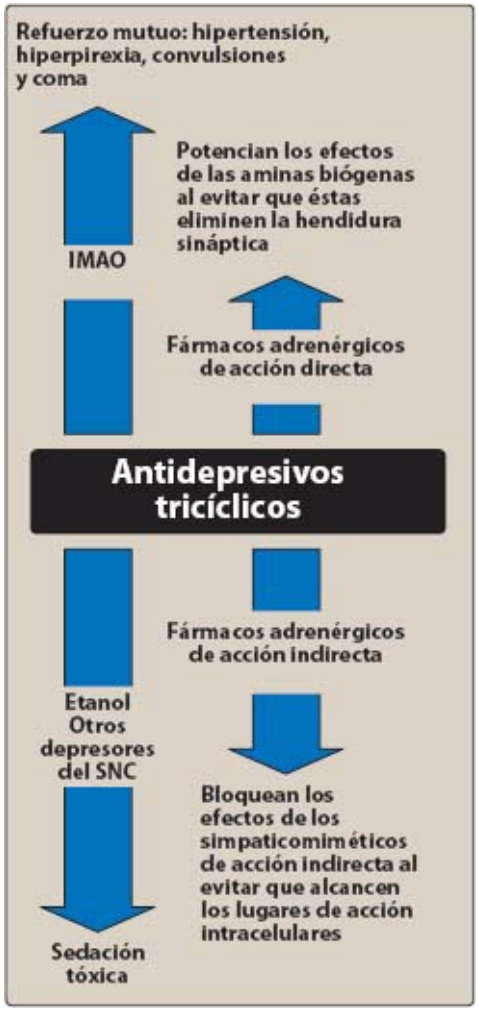


Figura 12.8

Fármacos que interactúan con los antidepresivos tricíclicos. IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa.

A. Mecanismo de acción

La mayoría de los IMAO, como la *fenelzina*, forman complejos estables con la enzima, que se inactiva irreversiblemente. Esto hace aumentar los depósitos intraneuronales de noradrenalina, serotonina y dopamina, con la subsiguiente difusión del exceso de neurotransmisor al espacio sináptico (fig. 12.9). Estos fármacos no sólo inhiben la MAO en el cerebro, sino también la MAO hepática e intestinal, que cataliza la desaminación oxidativa de los fármacos y las sustancias potencialmente tóxicas (p. ej., la tiramina) presentes en ciertos alimentos. Los IMAO presentan, por tanto, una elevada incidencia de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento. La *selegilina* aplicada en parche transdérmico puede inhibir en menor grado la MAO hepática a dosis bajas, porque evita el metabolismo de primer paso.

B. Acciones

Aunque la inhibición de la MAO es completa después de varios días de tratamiento, la acción antidepresiva de sus inhibidores, al igual que la producida por los ISRS y los ATC, se retrasa varias semanas. La *selegilina* y la *tranilcipromina* tienen un efecto estimulante de tipo anfetamínico que puede producir agitación o insomnio.

C. Usos terapéuticos

Los IMAO están indicados en los pacientes deprimidos que no responden o son alérgicos a los ATC o que presentan una intensa ansiedad. Los pacientes con baja actividad psicomotora pueden beneficiarse de las propiedades estimulantes de los IMAO. Estos fármacos son también útiles en el tratamiento de los estados fóbicos. Una subclase especial de depresión, denominada depresión atípica, puede responder a los IMAO. Este tipo de depresión se caracteriza por la labilidad del estado de ánimo, la sensibilidad al rechazo y los trastornos del apetito. A causa del riesgo de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento, y a pesar de su eficacia en el tratamiento de la depresión, los IMAO se consideran fármacos de última línea en muchas opciones de tratamiento.

D. Farmacocinética

Estos fármacos se absorben bien tras la administración oral, pero la aparición de los efectos antidepresivos puede requerir de 2 a 4 semanas de tratamiento. La regeneración de la enzima varía después de su inactivación irreversible, pero suele tardar varias semanas tras la interrupción del fármaco, de modo que, una vez finalizado el tratamiento con un IMAO, ha de transcurrir un plazo de 2 semanas, como mínimo, antes de iniciar la administración de otro fármaco antidepresivo de cualquier clase. Los IMAO se metabolizan y se excretan rápidamente por la orina.

E. Efectos adversos

Los efectos adversos graves y a menudo impredecibles debidos a inter-acciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento limitan el uso de los IMAO. Por ejemplo, la tiramina que está presente en ciertos alimentos como los quesos y carnes curados, el hígado de pollo, el pescado en escabeche o ahumado, (por ejemplo las anchoas o los arenques), y los vinos tintos es inactivada normalmente por la MAO en el intestino. Los individuos que reciben un IMAO no son capaces de degradar la tiramina ingerida con la dieta, la cual provoca la liberación de grandes cantidades de catecolaminas almacenadas en las terminaciones nerviosas, dando lugar a cefaleas occipitales, rigidez de nuca, taquicardia, náuseas, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones y un posible ictus. Así pues, debe educarse cuidadosamente a los pacientes para que eviten los alimentos que contienen tiramina. La *fentolamina* o la *prazosina* son útiles en el tratamiento de la hipertensión inducida por la tiramina. [Nota: el tratamiento con IMAO puede ser peligroso en pacientes muy deprimidos con tendencias suicidas. El consumo voluntario de alimentos que contienen tiramina es una posibilidad.] Otros posibles efectos adversos del tratamiento con IMAO son: somnolencia, hipotensión ortostática, visión borrosa, sequedad de boca, disuria y estreñimiento. No deben administrarse conjuntamente IMAO e ISRS, debido al riesgo de que se produzca un «síndrome serotoninérgico», potencialmente mortal. Ambos tipos de fármacos requieren un período de reposo farmacológico de como mínimo 2 semanas previo a la administración de uno del otro tipo, con la excepción de la *fluoxetina*, que debe interrumpirse al menos 6 semanas antes de iniciar la administración de un IMAO. La combinación de IMAO y *bupropión* puede producir convulsiones. En la figura 12.10 se resumen los efectos adversos de los antidepresivos.

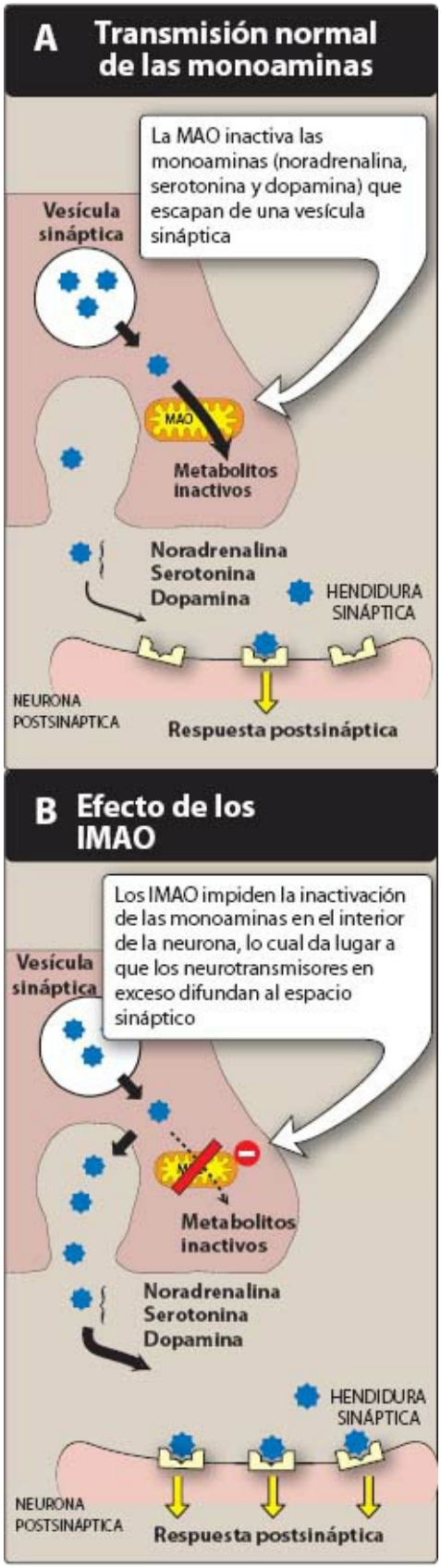


Figura 12.9

Mecanismo de acción de los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

VIII. TRATAMIENTO DE LA MANÍA Y DEL TRASTORNO BIPOLAR

El tratamiento del trastorno bipolar se ha incrementado en los últimos años, debido en parte a que han aumentado el reconocimiento de la enfermedad y el número de medicamentos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la manía.

A. Litio

Las *sales de litio* se utilizan profilácticamente en el tratamiento de los pacientes maníaco-depresivos y de los episodios maníacos; se consideran, por lo tanto, «estabilizadores del estado de ánimo». El *litio* es eficaz para tratar al 60-80% de los pacientes que presentan manía o hipomanía. Aunque son muchos los procesos celulares que se modifican con el tratamiento con *sales de litio*, se desconoce su modo de acción. [Nota: se cree que el *litio* atenúa la señalización de los receptores acoplados al sistema de segundo mensajero del difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2). El *litio* interfiere en la resíntesis (reciclado) de PIP_2 y provoca su agotamiento relativo en las membranas neuronales del SNC. Los niveles de PIP_2 en las membranas periféricas no se ve afectado por la acción del *litio*.] El *litio* se administra por v.o. y el ion se excreta por vía renal. Las sales de *litio* pueden ser tóxicas; su factor de seguridad y su índice terapéutico son extremadamente bajos, comparables a los de la *digital*. Los efectos adversos más habituales pueden consistir en cefalea, sequedad de boca, polidipsia, poliuria, polifagia, molestias digestivas (el *litio* debe administrarse con los alimentos), temblor fino de las manos, mareos, fatiga, reacciones dermatológicas y sedación. Los efectos adversos por altos niveles plasmáticos pueden incluir ataxia, lenguaje confuso, temblores groseros, estado confusional y convulsiones. [Nota: la diabetes insípida causada por el *litio* puede tratarse con *amilorida*.] Es posible que disminuya la función tiroidea, que debe controlarse adecuadamente. El *litio* no causa efectos aparentes en los individuos normales. No es un fármaco sedante, euforizante ni depresivo.

B. Otros fármacos

La FDA ha identificado y aprobado diversos fármacos antiepilépticos, incluidos la *carbamazepina*, el *ácido valproico* y la *lamotrigina*, como «estabilizadores del estado de ánimo», y todos ellos se han utilizado satisfactoriamente en el tratamiento del trastorno bipolar. Otros fármacos que pueden mejorar los síntomas maníacos son los antipsicóticos, antiguos y modernos. Los antipsicóticos atípicos (*risperidona, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol* y *quetiapina*) han recibido también la autorización de la FDA para el tratamiento de la manía. Las benzodiazepinas se utilizan asimismo con frecuencia como tratamiento complementario para la estabilización aguda de los pacientes maníacos. (Para una descripción más detallada, v. caps. respectivos sobre estos psicofármacos.)

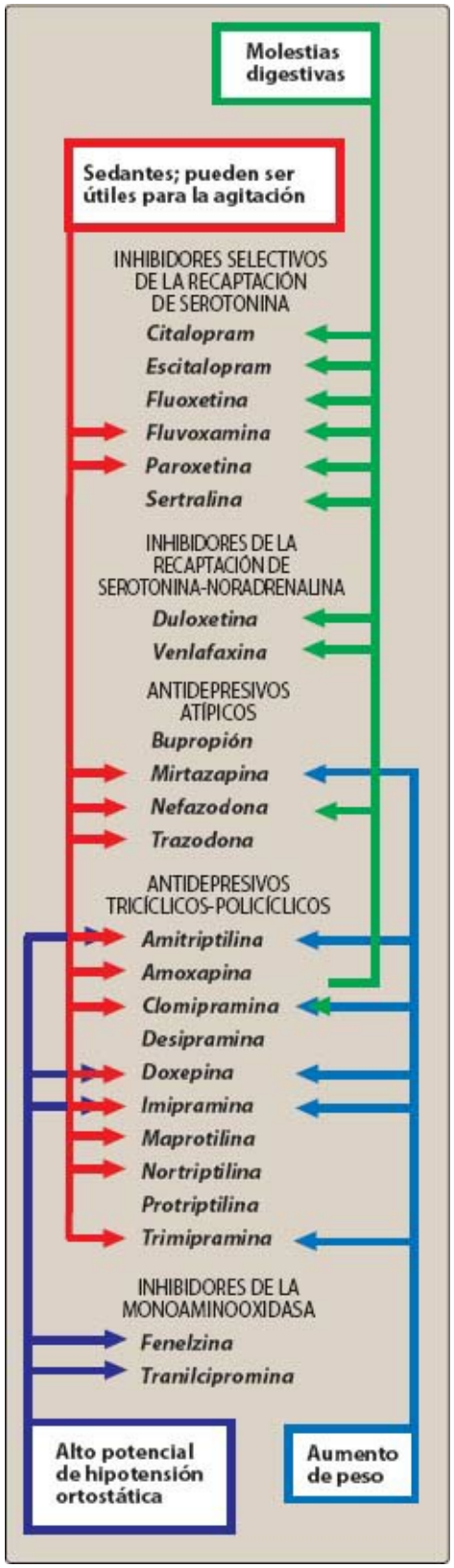


Figura 12.10

Efectos adversos de algunos fármacos que se utilizan para tratar la depresión.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

12.1 Un maestro de 55 años comenzó a experimentar cambios en su estado de ánimo. Perdía interés en su trabajo y no le atraía jugar su partido de tenis diario. Estaba apesadumbrado por sentimientos de culpa, falta de valía y desesperanza. Además de los síntomas psiquiátricos, el paciente se quejaba

de dolores musculares en todo el cuerpo. La exploración física y las pruebas de laboratorio eran normales. Después de 6 semanas de tratamiento con fluoxetina se resolvieron sus síntomas. Sin embargo, el paciente experimenta disfunción sexual. ¿Cuál de los siguientes fármacos podría ser de utilidad en este caso?

A. Fluvoxamina
B. Sertralina
C. Citalopram
D. Mirtazapina
E. Litio

Respuesta correcta = D. Suele aparecer disfunción sexual con el uso de ATC, ISRS e IRSN. El uso de mirtazapina no se asocia en general a gran parte de estos efectos adversos en la función sexual. El litio se usapara tratar la manía y el trastorno bipolar.

12.2 Una mujer de 25 años presenta una larga historia de síntomas depresivos acompañados por dolores musculares. La exploración física y los datos de laboratorio no son relevantes. ¿Cuál de los siguientes fármacos podría ser de utilidad para esta paciente?

A. Fluoxetina
B. Sertralina
C. Fenelzina
D. Mirtazapina
E. Duloxetina

Respuesta correcta = E. La duloxetina es un IRSN que puede utilizarse para tratar la depresión acompañada de dolor neuropático. La acción de los IMAO y los ISRS frente al dolor neuropático es escasa.

12.3 Una mujer de 51 años con síntomas de depresión mayor presenta también un glaucoma de ángulo estrecho. ¿Cuál de los siguientes antidepresivos debe evitarse en esta paciente?

A. Amitriptilina
B. Sertralina
C. Bupropión
D. Mirtazapina
E. Fluvoxamina

Respuesta correcta = A. Debido a su potente acción antimuscarínica, no debe administrarse amitriptilina a los pacientes con glaucoma por el riesgo de un aumento agudo de la presión intraocular. Los demás antidepresivos carecen de actividad antagonista sobre el receptor muscarínico.

12.4 Un hombre de 36 años presenta síntomas de conducta compulsiva. Si algo no está en orden, «el trabajo no será eficaz o productivo». El paciente se da cuenta de que esta conducta interfiere en su capacidad para llevar a cabo sus tareas cotidianas, pero no puede evitarlo. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería de la máxima utilidad para este paciente?

A. Imipramina
B. Fluvoxamina
C. Amitriptilina

D. Tranilcipromina

E. Litio

Respuesta correcta = B. Los ISRS son particularmente efectivos para tratar el trastorno obsesivo-compulsivo. La fluvoxamina está autorizada para este trastorno. Los otros fármacos son ineficaces en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo.

Neurolépticos 13

I. GENERALIDADES

Los neurolépticos (también denominados antipsicóticos o tranquilizantes mayores) se utilizan principalmente para tratar la esquizofrenia, pero también son eficaces en otros estados psicóticos, como los maníacos con síntomas psicóticos (grandiosidad, paranoia, alucinaciones o delirio). Los neurolépticos no son curativos ni eliminan el trastorno fundamental y crónico del pensamiento, pero reducen a menudo la intensidad de las alucinaciones y delirios, y permiten que el sujeto con esquizofrenia se desenvuelve en un ambiente que lo apoye.

II. ESQUIZOFRENIA

Es un tipo particular de psicosis. Se trata de un trastorno mental producido por alguna disfunción inherente del cerebro, que se caracteriza por delirios, alucinaciones (a menudo en forma de voces) y trastornos del pensamiento o del lenguaje. Este trastorno mental se presenta en cerca de 1% de la población. A menudo afecta inicialmente a sujetos al final de la adolescencia o comienzos de la vida adulta y deviene en un trastorno crónico e incapacitante. La esquizofrenia posee un importante componente genético y refleja alguna anomalía bioquímica fundamental, quizás una disfunción de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas o mesocorticales.

III. ANTIPSICÓTICOS

Se dividen en fármacos de primera y segunda generaciones. Los de primera generación se subdividen en «de baja potencia» y «de alta potencia» no para indicar su eficacia clínica, sino más bien su afinidad por el receptor D_2 de dopamina que influye en el perfil de efectos adversos del fármaco.

A. Antipsicóticos de primera generación

Los antipsicóticos de primera generación (también llamados ordinarios, típicos o tradicionales) son inhibidores competitivos de diversos receptores, pero sus efectos antipsicóticos reflejan bloqueo competitivo de receptores dopamínicos D_2. Los antipsicóticos de primera generación tienen mayor probabilidad de relacionarse con trastornos del movimiento, en particular en el caso de fármacos que se unen de manera estrecha a neurorreceptores dopaminérgicos, como el *haloperidol*, y en menor medida en el caso de medicamentos que se unen de manera débil, como la *clorpromazina*. Ningún fármaco tiene mayor eficacia clínica que otro.

NEUROLÉPTICOS TÍPICOS (baja potencia)
Clorpromazina THORAZINE
Proclorperazina COMPAZINE
Thioridazine MELLARIL
NEUROLÉPTICOS TÍPICOS (alta potencia)
Flufenazina PROLIXIN
Haloperidol HALDOL
Pimozida ORAP
Thiothixene NAVANE
NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS
Aripiprazola ABILIFY
Asenapina SAPHRIS
Clozapina CLOZARIL
Iloperidona FANAPT
Lurasidona LATUDA
Olanzapina ZYPREXA
Quetiapina SEROQUEL
Paliperidona INVEGA
Risperidona RISPERDAL
Ziprasidona GEODON

Figura 13.1
Resumen de los neurolépticos.

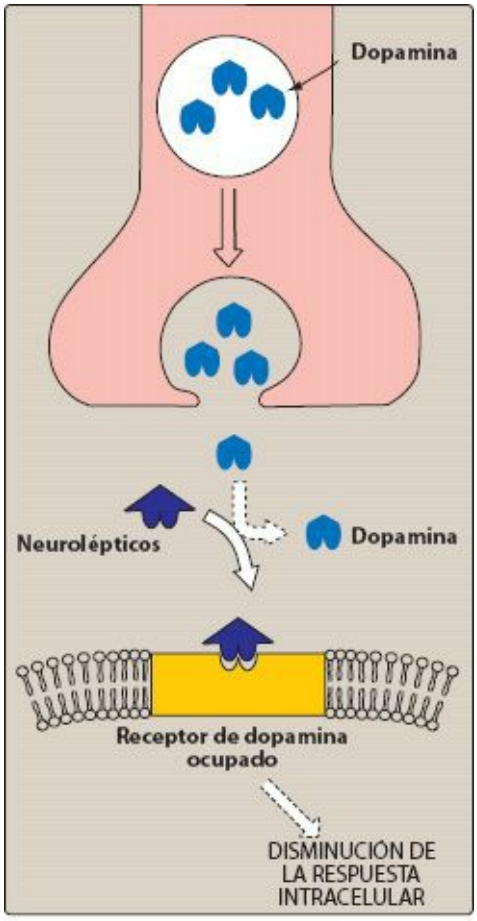


Figura 13.2
Antagonismo dopaminérgico de los neurolépticos.

B. Antipsicóticos de segunda generación

Los de segunda generación (también llamados «atípicos») causan menos síntomas extrapiramidales que los de primera generación, pero conllevan mayores riesgos de efectos secundarios extrapiramidales, como diabetes, hipercolesterolemia y aumento de peso. Al parecer, los de segunda generación deben su actividad única al bloqueo tanto de receptores de serotonina como de receptores de dopamina (y quizá otros).

1. Selección de fármacos: El tratamiento antipsicótico actual suele comprender agentes de segunda generación para minimizar el riesgo de trastornos del movimiento debilitantes que se observa con los fármacos de primera generación que actúan principalmente en el receptor dopamínico D_2. Todos los antipsicóticos de segunda generación exhiben eficacia equivalente (y a veces superior) a la propia de los de primera generación. Sin embargo, no se han establecido diferencias consistentes en eficacia terapéutica entre los fármacos de segunda generación individuales, y a menudo deben usarse la respuesta y las comorbilidades del paciente específico como guía en la selección del fármaco. Además, los antipsicóticos de segunda generación no deben considerarse intercambiables, porque los pacientes a veces reaccionan de modo diferente a cada medicamento de esta clase.

2. Pacientes refractarios: Alrededor de 20% de los pacientes con esquizofrenia tendrán una respuesta insuficiente a todos los antipsicóticos de primera y segunda generaciones. Se ha demostrado que para ellos la *clozapina* es un antipsicótico eficaz con riesgo mínimo de síntomas extrapiramidales. Sin embargo, su uso clínico se limita a pacientes refractarios debido a sus efectos adversos graves. L a *clozapina* puede causar supresión de médula ósea, convulsiones y efectos adversos cardiovasculares. El riesgo de agranulocitosis grave hace necesaria la vigilancia frecuente de las cifras de leucocitos.

C. Mecanismo de acción

1. Acción antagonista sobre los receptores de la dopamina en el cerebro: Todos los neurolépticos antiguos y algunos de los modernos tienen efectos antagonistas sobre los receptores cerebrales y periféricos de la dopamina (fig. 13.2). Los neurolépticos se unen en diversos grados a estos receptores, si bien la eficacia clínica de los neurolépticos típicos guarda una estrecha relación con su capacidad relativa de inhibir los receptores D_2 en el sistema mesolímbico del cerebro. Las acciones de los neurolépticos son antagonizadas por los agentes que elevan las concentraciones sinápticas de dopamina, por ejemplo la *levodopa* y las anfetaminas, o que imitan las acciones de la dopamina en los lugares de unión postsinápticos, por ejemplo, la *bromocriptina*.

2. Actividad antagonista sobre el receptor de serotonina en el cerebro: La mayoría de los nuevos agentes atípicos ejercen parte de su acción peculiar inhibiendo los receptores de la serotonina (5-HT), particularmente los receptores $5\text{-}HT_{2A}$. Así, la *clozapina* posee una alta afinidad por los receptores D_1, D_4, $5\text{-}HT^2$, muscarínicos y adrenérgicos α, pero también es un antagonista del receptor dopamínico D_2 (v. fig. 13.3). La *risperidona* bloquea los receptores $5\text{-}HT_{2A}$ en mayor grado que los receptores D_2, como la *olanzapina*. El neuroléptico atípico *aripiprazol* es un agonista parcial en los receptores D_2 y $5\text{-}HT_{1A}$, y antagonista en los receptores $5\text{-}HT_{2A}$. La *quetiapina* inhibe más intensamente los receptores D_2 que los receptores $5\text{-}HT_{2A}$, pero el antagonismo en ambos casos es relativamente débil, y su bajo riesgo de EAEP puede estar relacionado también con el período de unión al receptor D_2, que es relativamente corto.

B. Acciones

Las acciones antipsicóticas de los neurolépticos reflejan al parecer el antagonismo sobre los receptores de dopamina y/o serotonina. Sin embargo, muchos de estos agentes inhiben también los receptores colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos (fig. 13.4). Se desconoce cuál es el papel, si hay alguno, que desempeñan estas acciones en el alivio de los síntomas de las psicosis. Sin embargo, los efectos adversos de estos fármacos con frecuencia son el resultado de sus acciones sobre estos otros receptores.

1. **Acciones antipsicóticas:** Todos los neurolépticos pueden reducir las alucionaciones y delirios asociados a la esquizofrenia (los denominados síntomas «positivos») mediante la inhibición de los receptores de la dopamina en el sistema mesolímbico cerebral. Los síntomas negativos, como el embotamiento afectivo, la falta de hedonismo (no obtener placer de estímulos que normalmente son placenteros), la apatía y el trastorno de la atención, así como la alteración cognitiva, no responden tanto al tratamiento, especialmente con los neurolépticos típicos. Muchos fármacos atípicos, como la *clozapina*, mejoran parcialmente los síntomas negativos. Todos los fármacos poseen también un efecto calmante y reducen los movimientos físicos espontáneos. A diferencia de los depresores del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo los barbitúricos, los neurolépticos no deprimen tanto la función intelectual, y la falta de coordinación motora es mínima. Los efectos antipsicóticos suelen tardar varios días o semanas, lo cual sugiere que los efectos terapéuticos están relacionados con cambios secundarios en las vías corticoestriadas.
2. **Efectos extrapiramidales:** En el tratamiento crónico se producen distonías (contracción muscular mantenida con posturas distorsionadas de retorcimiento), síntomas de tipo parkinsoniano, acatisia (inquietud motora) y discinesia tardía (movimientos involuntarios de lengua, labios, cuello, tronco y extremidades). Estos movimientos no deseados ocurren probablemente por el antagonismo en los receptores dopamínicos de la vía negroestriada. La incidencia de estos síntomas es menor con los neurolépticos atípicos.

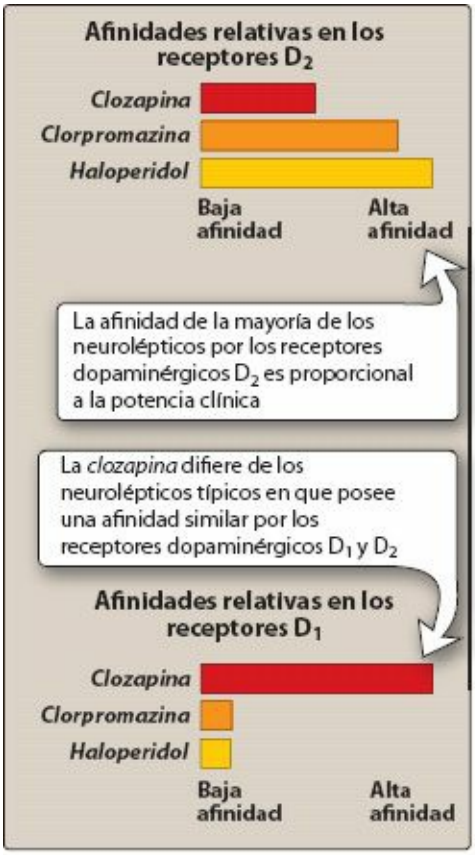


Figura 13.3
Afinidad relativa de la *clozapina*, la *clorpromazina* y el *haloperidol* por los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2.

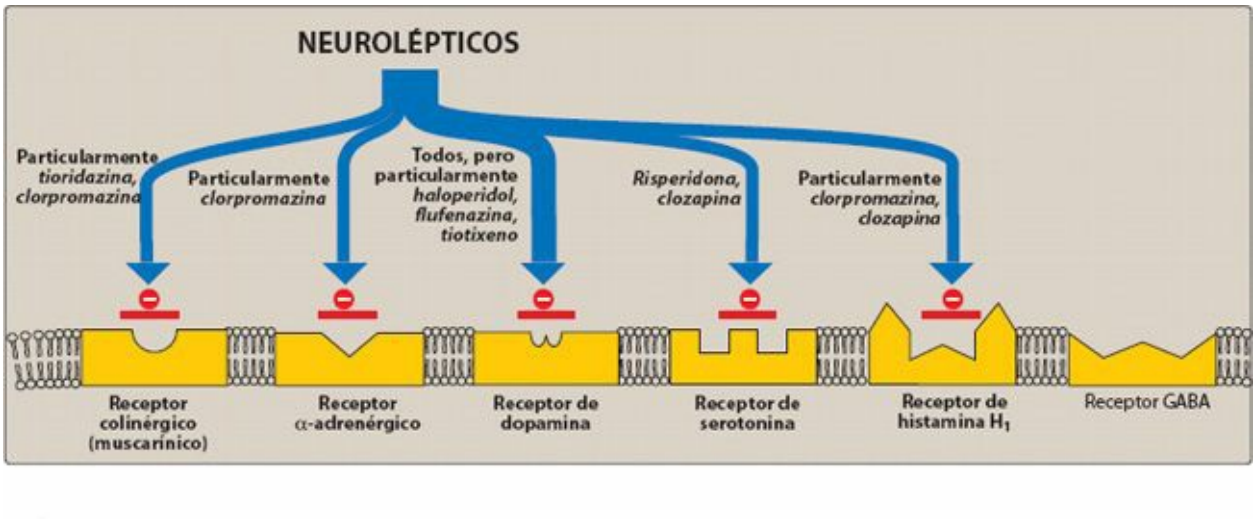


Figura 13.4
Antagonismo de los neurolépticos en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, así como en los adrenérgicos, colinérgicos y de la histamina. GABA, ácido γ-aminobutírico.

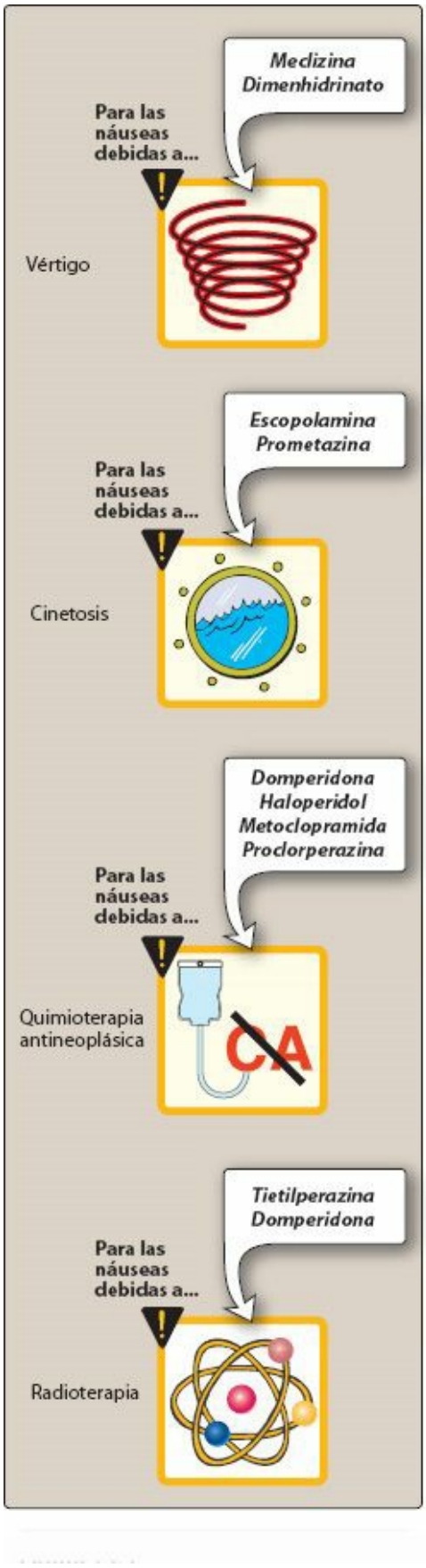


Figura 13.5
Aplicación terapéutica de los antieméticos.

3. Efectos antieméticos: A excepción del *aripiprazol* y la *tioridazina*, la mayoría de los neurolépticos poseen efectos antieméticos mediados por el antagonismo en los receptores dopaminérgicos D_2 de la zona refleja quimiorreceptora bulbar. (V. pág. 357 para una exposición sobre el vómito.) En la

figura 13.5 se resumen los usos antieméticos de los neurolépticos, además de las aplicaciones terapéuticas de otros fármacos antináusea. [Nota: los antipsicóticos atípicos no se utilizan como antieméticos.]

4. **Efectos antimuscarínicos:** Algunos neurolépticos, particularmente la *tioridazina*, la *clorpromazina*, la *clozapina* y la *olanzapina*, producen efectos anticolinérgicos: visión borrosa, sequedad de boca (excepción: la *clozapina* produce sialorrea), estado confusional e inhibición del músculo liso del tracto gastrointestinal y urinario asociado a estreñimiento y retención urinaria. Esta actividad anticolinérgica puede ayudar a disminuir el riesgo de EAEP asociado a estos fármacos.

5. **Otros efectos:** El antagonismo en los receptores adrenérgicos causa hipotensión ortostática y aturdimiento. Los neurolépticos también alteran los mecanismos termorreguladores y pueden ocasionar poiquilotermia (la temperatura corporal varía con la ambiental). En la hipófisis, los neurolépticos inhiben los receptores D_2, produciendo un aumento de la liberación de prolactina. La tendencia de los neurolépticos típicos de producir elevaciones de la prolactina es menor. Con los fármacos que son antagonistas potentes del receptor histamínico H_1, como la *clorpromazina*, la *olanzapina*, la *quetiapina* y la *clozapina*, se produce sedación. Con los antipsicóticos puede producirse disfunción sexual, consecuencia de diversas características de su unión con los receptores.

C. Usos terapéuticos

1. **Tratamiento de la esquizofrenia:** Los neurolépticos se consideran el único tratamiento eficaz contra la esquizofrenia. No todos los pacientes responden, y raras veces se logra la normalización completa de la conducta. Los neurolépticos tradicionales son más eficaces en el tratamiento de los síntomas esquizofrénicos positivos (delirios, alucinaciones, procesamiento del pensamiento y agitación), mientras que los nuevos inhiben el receptor $5\text{-}HT_{2A}$ y pueden ser eficaces en muchos pacientes que no responden a los agentes tradicionales, especialmente en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia (retraimiento social, penuria emocional, ambivalencia y menor capacidad para relacionarse con los demás). Sin embargo, ni siquiera los antipsicóticos atípicos mejoran los síntomas negativos de la esquizofrenia en un grado uniformemente superior al de los agentes antiguos.

2. **Prevención de náuseas y vómitos intensos:** Los neurolépticos anti-guos (sobre todo la *proclorperazina*) son útiles en el tratamiento de las náuseas inducidas por fármacos (v. pág. 336). En cambio, las náuseas por cinetosis deben tratarse con sedantes, antihistamínicos y anticolinérgicos, en lugar de con potentes neurolépticos. [Nota: la *escopolamina* por vía transdérmica es un fármaco de elección para el tratamiento de la cinetosis.]

3. **Otros usos:** Los neurolépticos pueden utilizarse como tranquilizantes para combatir la agitación y la conducta perturbadora secundaria a otros trastornos. Los neurolépticos se emplean en combinación con analgésicos narcóticos para el tratamiento del dolor crónico acompañado de ansiedad intensa. La *clorpromazina* se usa en el hipo intratable. La *prometazina* no es un buen antipsicótico, pero en cambio se emplea para tratar el prurito por sus propiedades antihistamínicas. La *pimozida* está indicada principalmente para el tratamiento de los tics motores y vocales del trastorno de la Tourette; la *risperidona* y el *haloperidol* suelen prescibirse también para este trastorno de tics. Actualmente, el uso de la *risperidona* está aprobado además para el tratamiento de la conducta perturbadora y la irritabilidad secundarias al autismo.

D. Absorción y metabolismo

Después de su administración oral, los neurolépticos muestran una absorción variable que no se ve afectada por la presencia de alimentos (a excepción de *ziprasidona* y *paliperidona*, cuya absorción aumenta con la ingesta de alimentos). Estos fármacos pasan fácilmente al cerebro, tienen un gran volumen de distribución, se fijan bien a las proteínas plasmáticas y se metabolizan en muchas sustancias diferentes, habitualmente por la acción del sistema del citocromo P450 hepático, en particular de sus isoenzimas CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4. Algunos metabolitos son activos. El *decanoato de flufenazina*, el *decanoato de haloperidol* y las microesferas de *risperidona* son preparados neurolépticos de liberación lenta (de hasta 2 a 4 semanas) que se administran en inyección intramuscular profunda en el glúteo. Estos fármacos se utilizan a menudo para tratar a pacientes ambulatorios y a individuos que no colaboran con la medicación oral. Pueden aparecer efectos adversos extrapiramidales (EAEP), pero el riesgo es menor con estos preparados inyectables de acción prolongada que con sus formulaciones orales respectivas. Los neurolépticos generan una cierta tolerancia, pero escasa dependencia física.

E. Efectos adversos

Los efectos adversos de los neurolépticos pueden aparecer prácticamente en todos los pacientes, y son significativos en cerca del 80% de ellos (fig. 13.6). Aunque los antipsicóticos presentan toda una gama de efectos adversos, su índice terapéutico es elevado.

1. **Efectos adversos extrapiramidales:** Los efectos inhibidores de las neuronas dopaminérgicas suelen quedar equilibrados por las acciones excitadoras de las neuronas colinérgicas en el estriado. El antagonismo en los receptores de dopamina altera este equilibrio, con un exceso relativo de influencia colinérgica que da lugar a efectos motores extrapiramidales. El máximo riesgo de que aparezcan trastornos de los movimientos depende del tiempo y la dosis: las distonías ocurren al cabo de unas horas o días de tratamiento, mientras que las acatisias (incapacidad para permanecer sentado por inquietud motora) aparecen al cabo de días o semanas. Los síntomas de tipo parkinsoniano, con bradicinesia, rigidez y temblores, suelen producirse semanas o meses después de iniciarse el tratamiento. La discinesia tardía, posiblemente irreversible, puede ocurrir meses o años después.

   a. **Efecto de los fármacos anticolinérgicos:** Si se bloquea también la actividad colinérgica, se restaura un equilibrio más próximo a la normalidad y los efectos extrapiramidales se minimizan. Esto puede lograrse mediante la administración de un fármaco anticolinérgico, como la *benzatropina*. La compensación terapéutica consiste en una disminución de los efectos extrapiramidales, a cambio de los efectos adversos del antagonismo en los receptores muscarínicos. [Nota: a veces, las acciones de tipo parkinsoniano persisten a pesar de la administración de fármacos anticolinérgicos.] Los fármacos que presentan intensa actividad anticolinérgica, como la *tioridazina*, producen menos trastornos extrapiramidales porque su actividad colinérgica queda muy amortiguada. En cambio, el *haloperidol* y la *flufenazina* presentan una escasa actividad anticolinérgica y se asocian a efectos extrapiramidales con más frecuencia, ya que se produce un bloqueo preferencial de la transmisión dopaminérgica sin bloqueo de la actividad colinérgica. La acatisia puede responder mejor a los betabloqueadores o benzodiazepinas que a los anticolinérgicos.

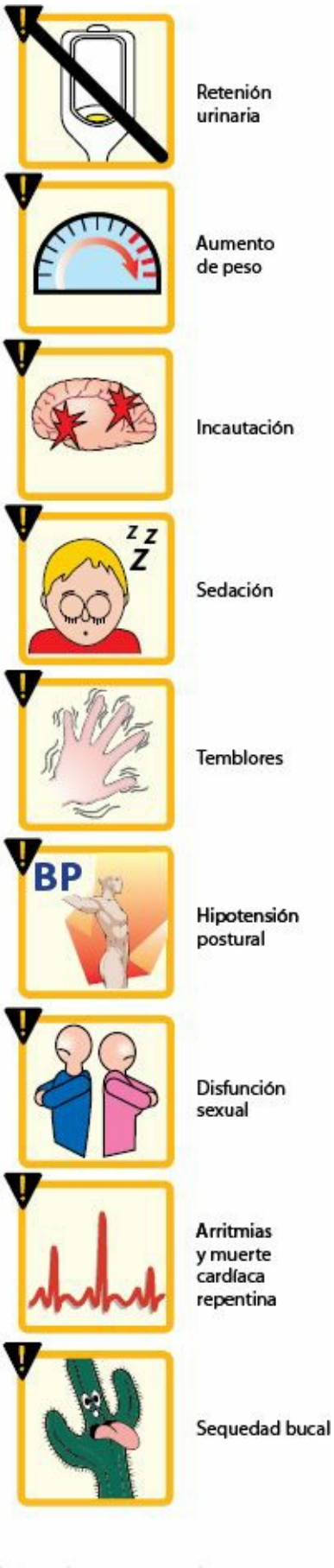


Figure 13.6
Efectos adversos que se observan habitualmente en los individuos tratados con neurolépticos. PA, presión arterial.

2. Discinesia tardía: El tratamiento prolongado con neurolépticos puede causar este trastorno motor.

Los pacientes presentan movimientos involuntarios, como desplazamientos laterales de la mandíbula y movimientos de «papamoscas» con la lengua. Tras un período prolongado de abstinencia de neurolépticos pueden disminuir o desaparecer los síntomas en unos pocos meses. Sin embargo, en muchos individuos la discinesia tardía es irreversible y persiste después de interrumpir el tratamiento. La discinesia tardía se produce por un aumento en el número de receptores de la dopamina que se sintetizan como respuesta compensadora a su inhibición prolongada. Esto hace que la neurona sea supersensible a las acciones de la dopamina y permite que los impulsos dopaminérgicos que llegan a esta estructura dominen sobre los impulsos colinérgicos, originando trastornos de los movimientos. Los fármacos anti-EPS tradicionales no mejoran la discinesia tardía, al contrario, pueden empeorar esta condición.

3. **Síndrome neuroléptico maligno:** Esta reacción de los neurolépticos, potencialmente letal, se caracteriza por rigidez muscular, fiebre, alteración del estado mental, estupor, labilidad de la presión arterial y mioglobinemia. El tratamiento consiste en suspender el neuroléptico y aplicar medidas de soporte. En estos casos puede ser útil administrar *dantroleno* o *bromocriptina*.

4. **Otros efectos:** Se produce somnolencia por depresión del SNC y por los efectos antihistamínicos, en general durante las primeras semanas de tratamiento. A veces se observa un estado confusional. Los neurolépticos con potente acción antimuscarínica suelen producir sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento y trastornos de la acomodación. Otros inhiben los receptores adrenérgicos α, con descenso de la presión arterial e hipotensión ortostática. Los neurolépticos deprimen el hipotálamo y se asocian a trastornos de la termorregulación, amenorrea, galactorrea, ginecomastia, infertilidad e impotencia. El aumento importante de peso es un motivo frecuente para no cumplir con el tratamiento. Se recomienda además controlar los perfiles de glucosa y lípidos en los pacientes que toman antipsicóticos, ya que existe la posibilidad de que los fármacos atípicos aumenten estos parámetros por exacerbación de una diabetes o una hiperlipemia previas.

5. **Precauciones y contraindicaciones:** La agitación aguda que acompaña a la abstinencia del alcohol u otras drogas puede agravarse con los neurolépticos. El tratamiento preferible es la estabilización con un sedante simple, como una *benzodiazepina*. Todos los antipsicóticos pueden reducir el umbral convulsivo, razón por la que la *clorpromazina* y la *clozapina* están contraindicadas en los pacientes con trastornos convulsivos. Los neurolépticos pueden agravar también una epilepsia preexistente, y deben utilizarse con precaución en estos pacientes. La elevada incidencia de agranulocitosis en asociación con el uso de *clozapina* puede limitar su administración a los pacientes que no responden a otros fármacos. Todos los antipsicóticos atípicos conllevan también un riesgo de mortalidad en los ancianos con trastornos conductuales por demencia y psicosis. Los antipsicóticos administrados en pacientes con trastornos del estado de ánimo deben ser monitoreados debido al empeoramiento del estado de ánimo y comportamientos suicidas.

F. Tratamiento de mantenimiento

Los pacientes que han sufrido dos o más episodios psicóticos por esquizofrenia deben recibir tratamiento de mantenimiento durante un mínimo de 5 años; algunos recomiendan incluso un tratamiento indefinido. Se han realizado grandes esfuerzos de investigación y prácticos para identificar y tratar enérgicamente el primer episodio de psicosis, siempre con el fin de determinar los beneficios de los agentes antipsicóticos en esta población. Las dosis bajas de antipsicóticos no son tan eficaces como las dosis altas en el tratamiento de mantenimiento para prevenir las recaídas (fig. 13.7). En la figura 13.8 se resumen los usos terapéuticos de algunos neurolépticos.

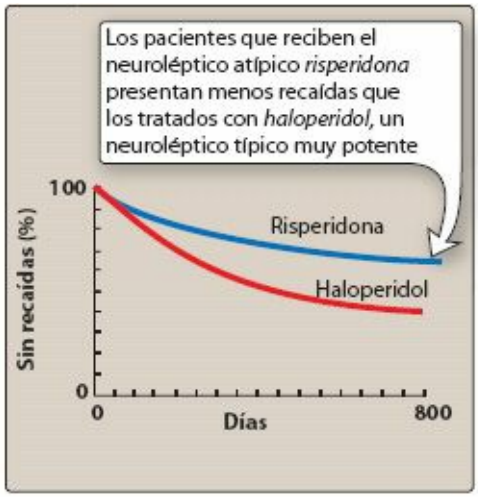


Figura 13.7
Porcentajes de recaídas entre los pacientes con esquizofrenia después del tratamiento de mantenimiento con *risperidona* o *haloperidol*.

FÁRMACO	NOTAS TERAPÉUTICAS
Primera generación	
Clorpromazina	Potencial moderado a alto de SEP; potencial moderado a alto de aumento de peso, ortostasis, sedación, efectos antimuscarínicos.
Flufenazina	La formulación oral tiene alto potencial de SEP; bajo potencial de aumento de peso, sedación y ortostasis; potencial bajo a moderado de efectos antimuscarínicos; de uso común en la formulación IEP cada 2 a 3 semanas en pacientes con esquizofrenia y el antecedente de falta de apego con los regímenes antipsicóticos orales.
Haloperidol	Alto potencial de SEP; bajo potencial de efectos adversos antiadrenérgicos (ortostasis) o antimuscarínicos; bajo potencial de aumento de peso o sedación; disponible en una formulación IEP que se administra cada 4 semanas.
Segunda generación	
Aripiprazol	Bajo potencial de SEP; bajo potencial de aumento de peso; bajo potencial de sedación y efectos antimuscarínicos; aprobado también para el tratamiento del trastorno bipolar; aprobado asimismo para el trastorno autista en niños, y como coadyuvante para la depresión mayor.
Asenapina	Bajo potencial de SEP; bajo potencial de aumento de peso; potencial bajo a moderado de sedación; bajo potencial de ortostasis; aprobada también para el tratamiento del trastorno bipolar; disponible como formulación sublingual.
Clozapina	Muy bajo potencial de SEP; riesgo de discrasias sanguíneas (p. ej., agranulocitosis = ~1%); riesgo de convulsiones; riesgo de miocarditis; alto potencial de: sialorrea, aumento de peso, efectos antimuscarínicos, ortostasis y sedación.
Olanzapina	Bajo potencial de SEP; potencial moderado a alto de aumento de peso y sedación; bajo potencial de ortostasis; aprobada también para el tratamiento del trastorno bipolar; disponible como formulación IEP que se administra cada 2 a 4 semanas.
Paliperidona	Potencial bajo a moderado de SEP; bajo potencial de aumento de peso; bajo potencial de sedación; disponible como formulación IEP que se administra cada 4 semanas; también aprobada para el trastorno esquizoafectivo.
Quetiapina	Bajo potencial de SEP; potencial moderado de aumento de peso; potencial moderado de ortostasis; potencial moderado a alto de sedación; también aprobada para el trastorno bipolar y como tratamiento coadyuvante de la depresión mayor.
Risperidona	Potencial bajo a moderado de SEP; potencial bajo a moderado de aumento de peso; potencial bajo a moderado de ortostasis; potencial bajo a moderado de sedación; también aprobada para el tratamiento del trastorno bipolar; también aprobada para el trastorno autista en niños; disponible como formulación IEP que se administra cada 2 semanas.
Ziprasidona	Bajo potencial de efectos extrapiramidales; contraindicada en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas; aumento de peso mínimo. Usada en el tratamiento de la depresión bipolar.

Figura 13.8
Resumen de los agentes antipsicóticos comúnmente utilizados para tratar la esquizofrenia.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

13.1 A un varón adolescente se le diagnostica esquizofrenia. ¿Cuál de los siguientes neurolépticos puede mejorar su apatía y embotamiento afectivo?

A. Clorpromazina.
B. Flufenazina.
C. Haloperidol.
D. Risperidona.
E. Tioridazina.

Respuesta correcta = D. La risperidona es el único neuroléptico de la lista que mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia. Todos los fármacos citados pueden disminuir las alucinaciones y los delirios en el pensamiento.

13.2 ¿Cuál de los siguientes neurolépticos es un agonista parcial del receptor D_2?

A. Aripiprazol.
B. Clozapina.
C. Haloperidol.
D. Risperidona.
E. Tioridazina.

Respuesta correcta = A. El aripiprazol actúa como agonista parcial en los receptores D_2. Teóricamente, este fármaco reforzaría la acción en estos receptores cuando exista una baja concentración de dopamina, y bloquearía los efectos de elevadas concentraciones de dopamina. Todos los demás fármacos son sólo antagonistas en los receptores D_2; el haloperidol es particularmente potente.

13.3 Un varón de 21 años ha comenzado recientemente un tratamiento con pimozida para el trastorno de la Tourette. Sus padres lo llevan al servicio de urgencias, donde explican que su hijo ha presentado «tics diferentes» de los anteriores, como una contracción prolongada de los músculos faciales. En la exploración, el paciente experimenta opistótonos (espasmo corporal con desplazamiento hacia atrás de la cabeza y los talones y arqueamiento del cuerpo hacia delante, un tipo de efecto extrapiramidal). ¿Cuál de los siguientes fármacos sería beneficioso para reducir estos síntomas?

A. Benzatropina.
B. Bromocriptina.
C. Litio.
D. Proclorperazina.
E. Risperidona.

Respuesta correcta = A. El paciente presenta síntomas extrapiramidales debidos a la pimozida; un antagonista muscarínico como la benztropina sería eficaz para reducir los síntomas. Los otros fármacos carecerían de efecto o, en el caso de la proclorperazina, podrían incrementar los síntomas.

13.4 En una mujer de 28 años con trastorno afectivo esquizoide e insomnio, ¿cuál de los siguientes fármacos sería más beneficioso?

A. Aripiprazol.
B. Clorpromazina.

C. Haloperidol.
D. Risperidona.
E. Ziprasidona.

Respuesta correcta = B. La clorpromazina posee una acción sedante significativa, además de propiedades antipsicóticas. De todas las opciones, es el fármaco con más probabilidades de aliviar las principales molestias de esta paciente, incluido el insomnio.

Opioides 14

I. GENERALIDADES

El tratamiento del dolor es uno de los principales problemas que ha de afrontar la medicina. El dolor se define como una sensación desagradable, aguda o crónica, debida a complejos procesos bioquímicos que tienen lugar en los sistemas nervioso central (SNC) y periférico. El dolor es algo subjetivo, y el médico ha de confiar en la percepción del paciente y en su descripción de dicho dolor. El alivio depende del tipo de dolor que se experimenta. En muchos casos, por ejemplo en la cefalea o en el dolor reumático ligero o mode-rado, son eficaces los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, v. cap. 42). El dolor neurogénico responde mejor a los anticonvulsivos (p. ej., la *pregabalina,* v. pág. 188), a los antidepresivos tricíclicos (p. ej., la *amitriptilina,* v. pág. 155) o a los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (p. ej., la *duloxetina,* v. pág. 154) que a los AINE u opioides. Sin embargo, los opioides suelen ser los fármacos de elección para el dolor intenso o maligno crónico. Los opioides son compuestos naturales o sintéticos que producen efectos similares a la *morfina*. [Nota: el término «opiáceo» se reserva para los fármacos que se obtienen del jugo de la adormidera, como la *morfina* y la *codeína*.] Todos los fármacos de esta clase se unen a los receptores opioides específicos en el SNC para producir unos efectos que imitan la acción de los neurotransmisores peptídicos endógenos (p. ej., endorfinas, encefalinas y dinorfinas). Aunque los opioides poseen una amplia gama de efectos, su uso principal es el de aliviar el dolor intenso y la ansiedad que lo acompaña, tanto si es un dolor quirúrgico como si se debe a un traumatismo o a una enfermedad, como el cáncer. Su amplia disponibilidad ha llevado al consumo abusivo de los opioides con propiedades euforizantes. Los antagonistas que pueden contrarrestar las acciones de los opioides son también muy importantes clínicamente en los casos de sobredosis. En la figura 14.1 se enumeran los agonistas y antagonistas opioides que se exponen en este capítulo.

II. RECEPTORES OPIOIDES

Los opioides interactúan de forma estereoespecífica con los receptores proteicos localizados en la membrana de ciertas células del SNC, en las terminaciones nerviosas periféricas y en las células del aparato digestivo y de otras regiones anatómicas. Los principales efectos de los opioides están mediados por tres grandes familias de receptores, designadas por las letras griegas μ, κ y δ. Cada familia de receptores presenta una especificidad diferente para los fármacos que se unen a ella. Las propiedades analgésicas de los opioides están mediadas principalmente por los receptores μ, aunque con la contribución de los receptores κ de las astas posteriores de la médula. Por ejemplo, el *butorfanol* y la *nalbufina* deben su efecto analgésico principalmente a la activación de los receptores κ. Las encefalinas interactúan más selectivamente con los receptores δ periféricos. Los tres receptores opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G que inhiben el adenilato ciclasa; están asociados también a canales iónicos, con aumen to del flujo de salida postsináptico de K^+ (hiperpolarización) o reducción del flujo de entrada presináptico de Ca^{2+}, que impiden la descarga neuronal y la liberación del transmisor (fig. 14.2).



Figura 14.1
Resumen de los analgésicos opioides y antagonistas.

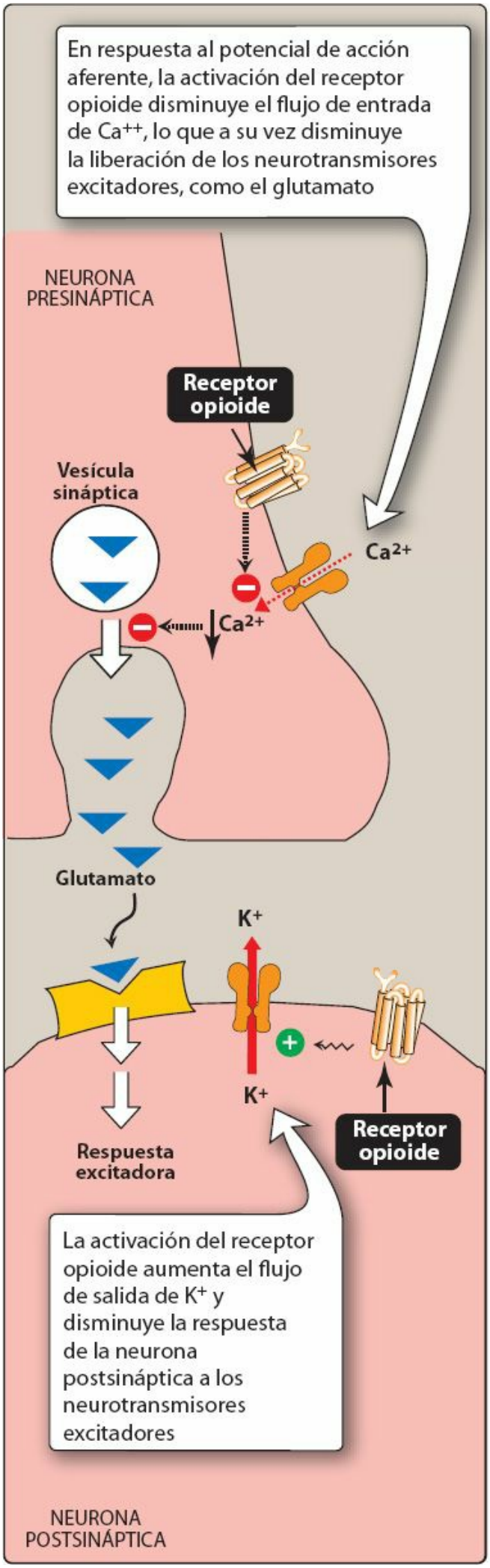

En respuesta al potencial de acción aferente, la activación del receptor opioide disminuye el flujo de entrada de Ca++, lo que a su vez disminuye la liberación de los neurotransmisores excitadores, como el glutamato
NEURONA PRESINÁPTICA
Receptor opioide
Vesícula sináptica
Ca2+
Ca2+
Glutamato
K+
K+
Receptor opioide
Respuesta excitadora
La activación del receptor opioide aumenta el flujo de salida de K+ y disminuye la respuesta de la neurona postsináptica a los neurotransmisores excitadores
NEURONA POSTSINÁPTICA

Figura 14.2
Mecanismo de acción de los agonistas de los receptores opioides μ en la médula espinal.

III. AGONISTAS POTENTES

La *morfina* es el principal analgésico contenido en el opio en bruto, y además es el prototipo de agonista potente. La *codeína* se encuentra en concentraciones menores en el opio en bruto y tiene una potencia intrínseca menor. Estos fármacos presentan una alta afinidad por los receptores μ y afinidades diversas por los receptores δ y κ.

A. Morfina

1. **Mecanismo de acción:** El efecto principal de los opioides se debe a la interacción con los receptores opioides del SNC y de otras estructuras anatómicas, como el aparato digestivo y la vejiga urinaria. Los opioides originan una hiperpolarización de las células nerviosas e inhiben la descarga nerviosa y la liberación presináptica del transmisor. La *morfina* actúa a nivel de los receptores κ en las láminas I y II de las astas posteriores medulares y reduce la liberación de la sustancia P moduladora de la percepción del dolor en la médula espinal; también inhibe la liberación de muchos transmisores excitadores a partir de las terminaciones nerviosas portadoras de estímulos nociceptivos (dolorosos).

2. **Acciones**

   a. Analgesia: La *morfina* causa analgesia (alivio del dolor sin pérdida de la conciencia). Los opioides alivian el dolor porque elevan el umbral álgico en la médula espinal y, lo que es más importante, modifican la percepción del dolor en el cerebro. Los pacientes tratados con *morfina* todavía son conscientes de la presencia del dolor, pero la sensación no es desagradable. Si se administra *morfina* a un individuo sin dolor, los efectos pueden ser desagradables y producir náuseas y vómitos. En la figura 14.3 se muestran la máxima eficacia analgésica y el potencial adictivo de los agonistas representativos.

   b. Euforia: La *morfina* ocasiona una profunda sensación de satisfacción y bienestar. La euforia puede producirse por desinhibición del tegmento anterior.

   c. Respiración: La *morfina* causa depresión respiratoria al reducir la sensibilidad de las neuronas del centro respiratorio al dióxido de carbono. Este efecto se obtiene con las dosis normales de *morfina* y crece a medida que se aumentan, hasta que finalmente cesa la respiración. La depresión respiratoria es la causa más frecuente de muerte en las sobredosis agudas de opioides. Ocurre desarrollo rápido de tolerancia a este efecto con la administración repetida, lo cual permite el uso seguro de *morfina* en el tratamiento del dolor siempre que la dosis se ajuste de modo correcto.

   d. Depresión del reflejo tusígeno: La *morfina* y la *codeína* tienen propiedades antitusígenas. En general, la supresión de la tos no guarda una estrecha relxación con las propiedades analgésicas y de depresión respiratoria propias de los opioides. Los receptores que intervienen en la acción antitusígena son diferentes de los que participan en la analgesia.

   e. Miosis: Las pupilas puntiformes, características del consumidor de *morfina*, se producen por estimulación de los receptores μ y κ. La *morfina* excita el núcleo de Edinger-Westphal del nervio motor ocular común y produce un aumento de la estimulación parasim pático sobre el ojo (fig. 14.4). La tolerancia a este efecto es escasa, y todos los consumidores de *morfina* presentan pupilas puntiformes. [Nota: esta observación tiene importancia diagnóstica, porque otras

muchas causas de coma y depresión respiratoria dan lugar a dilatación pupilar.]

f. Vómitos: La *morfina* estimula directamente la zona de disparo quimiorreceptora en el área postrema, y la consecuencia de esta estimulación es el vómito.

g. Aparato digestivo: La *morfina* alivia la diarrea y la disentería por reducción de la motilidad y aumento del tono del músculo liso circular intestinal; también aumenta el tono del esfínter anal. En general, la *morfina* y otros narcóticos producen estreñimiento, con desarrollo de escasa tolerancia. [Nota: una combinación laxante de venta libre a base del ablandador de heces *docusato* y el laxante estimulante *sen* se ha usado con éxito contra este estreñimiento por opioides.] En conjunto, la *morfina* produce estreñimiento, con escaso desarrollo de tolerancia. También puede aumentar la presión en las vías biliares por contracción de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi.

h. Cardiovascular: La *morfina* no tiene ningún efecto importante sobre la presión arterial o la frecuencia cardíaca, excepto a dosis elevadas, que pueden producir hipotensión y bradicardia. La depresión respiratoria con retención de dióxido de carbono dilata los vasos cerebrales y aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). Por tanto, la *morfina* está contraindicada en general en los individuos con lesiones cerebrales graves.

i. Liberación de histamina: La *morfina* libera histamina de los mastocitos, y causa urticaria, sudoración y vasodilatación. Puede producir broncoconstricción, razón por la que está contraindicada en los asmáticos.

j. Acciones hormonales: La *morfina* aumenta la liberación de hormona del crecimiento y favorece la secreción de prolactina. También aumenta la secreción de hormona antidiurética y, por tanto, provoca retención urinaria. [Nota: también puede inhibir el reflejo de vaciamiento vesical, y esto puede llegar a hacer necesario el sondaje.]

k. Parto: La *morfina* puede prolongar la duración del período de expulsión como consecuencia de la reducción transitoria de la potencia, duración y frecuencia de las contracciones uterinas.

3. Usos terapéuticos

a. Analgesia: A pesar de las numerosas investigaciones que se han llevado a cabo, se han hallado pocos fármacos tan eficaces como la *morfina* para aliviar el dolor. Los opioides inducen el sueño, de modo que pueden utilizarse para complementar las propiedades hipnóticas de las benzodiazepinas, como el *temazepam*, en las situaciones clínicas en que existe dolor y conviene que el paciente duerma. [Nota: los sedantes e hipnóticos no suelen ser analgésicos, y sus efectos sedantes pueden ser menores en presencia de dolor.]

b. Tratamiento de la diarrea. La *morfina* disminuye la motilidad y aumenta el tono del músculo liso circular intestinal. [Nota: este efecto puede producir estreñimiento. Para tratar la diarrea se han usado productos de *morfina* como la tintura de opio y la tintura alcanforada de opio (*elíxir paregórico*).]

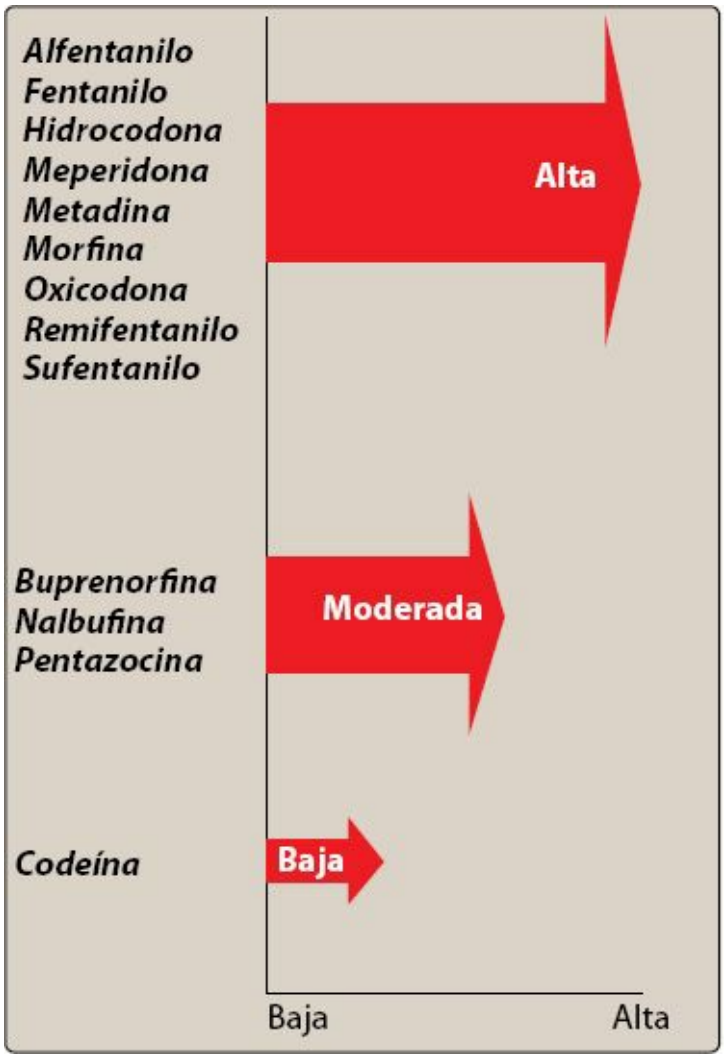


Figura 14.3
Comparación de la e~cacia máxima y de la tendencia a la adicción/consumo abusivo de los analgésicos opioides deuso habitual.

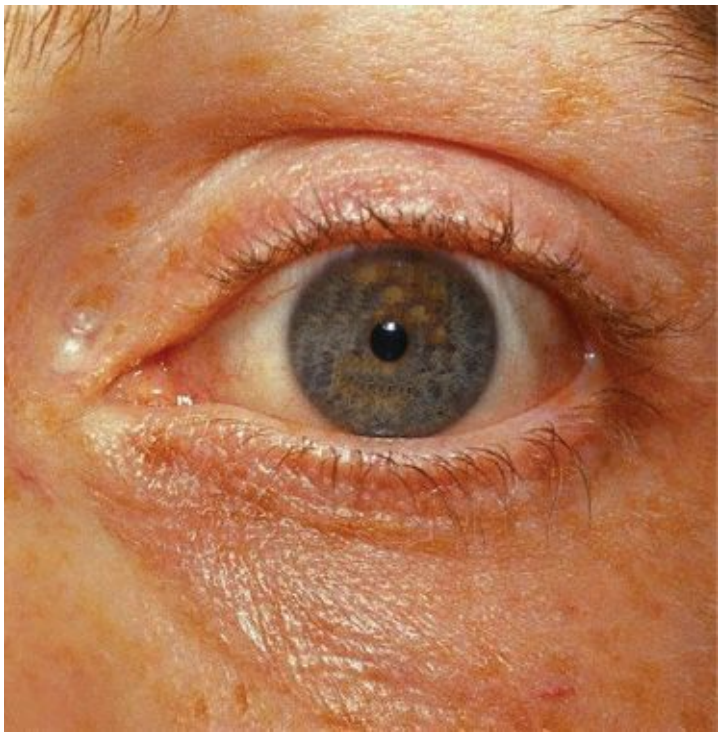


Figura 14.4

La *morfina* provoca una estimulación parasimpática del ojo, lo que ocasiona pupilas puntiformes.

Hipotensión



Disforia (ansiedad, depresión o inquietud)



Sedación



Constipación



Retención urinaria



Náusea



Potencial para la adicción



Depresión respiratoria

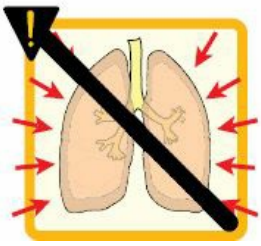


Figura 14.5
Efectos adversos observados habitualmente en los individuos tratados con opioides.

c. Alivio de la tos: La *morfina* suprime el reflejo tusígeno; sin embargo, la *codeína* (cuya acción antitusígena es más potente que la de la *morfina*) o el *dextrometorfano* se usan con más frecuencia para este fin.

d. Tratamiento del edema agudo de pulmón: La *morfina* intravenosa (i.v.) alivia espectacularmente la disnea producida por el edema pulmonar asociado a la insuficiencia ventricular izquierda, posiblemente por su efecto vasodilatador.

4. Farmacocinética

a. Administración: La absorción de la *morfina* a través del aparato digestivo es lenta y errática. La *codeína*, en cambio, se absorbe bien por v.o. La *morfina* experimenta un importante metabolismo de primer paso en el hígado, de modo que la inyección i.m., s.c. o i.v. produce las respuestas más fiables. Cuando se utiliza por v.o., la *morfina* suele administrarse en preparados de liberación prolongada para conseguir unos niveles plasmáticos más estables. [Nota: en los casos de dolor crónico por procesos neoplásicos, el uso de tabletas de liberación prolongada o de bombas, permiten la auto-administración del paciente para controlar el dolor.]

b. Distribución: La *morfina* penetra rápidamente en todos los tejidos corporales, incluidos los fetales, razón por la que no debe utilizarse para la analgesia durante el parto. Los hijos de madres drogadictas muestran dependencia física a los opiáceos y presentan signos de abstinencia si no reciben opioides. Sólo un pequeño porcentaje de *morfina* atraviesa la barrera hematoencefálica porque la *morfina* es el menos lipófilo de los opioides comunes. Esto contrasta con los opioides más liposolubles, como el *fentanilo*, la *metadona* y la *heroína*, que penetran fácilmente en el cerebro.

c. Destino: La *morfina* se conjuga en el hígado con el ácido glucurónico. El conjugado *morfina*-6-glucurónido es un analgésico muy potente, mientras que el conjugado en posición 3 es mucho menos activo. Los conjugados se excretan principalmente por la orina, y aparecen también en pequeñas cantidades en la bilis. La duración de la acción de la *morfina* es de 4 a 6 h cuando se administra por vía sistémica a individuos que no la han recibido anteriormente, pero es mucho más prolongada por vía epidural porque su baja liposolubilidad evita la redistribución desde el espacio epidural. [Nota: la edad del paciente puede influir en la respuesta a la *morfina:* las personas de edad avanzada son más sensibles a sus efectos analgésicos, posiblemente por disminución del metabolismo u otros factores, como el descenso de la masa corporal magra o de la función renal, etc. Estos pacientes deben recibir dosis inferiores. No debe administrarse *morfina* a los recién nacidos por su baja capacidad de conjugación.]

5. Efectos adversos: La intoxicación aguda por opioides produce una intensa depresión respiratoria que puede ocasionar la muerte. Un efecto grave del fármaco es el cese del intercambio respiratorio en los pacientes con enfisema o cor pulmonale. [Nota: si se emplea en estos individuos, debe monitorizarse cuidadosamente la respiración.] Otros efectos consisten en vómitos, disforia y acciones hipotensivas potenciadas por un mecanismo alérgico (fig. 14.5). El aumento de la presión intracraneal, particularmente en los traumatismos craneales, puede ser grave. La *morfina* favorece la isquemia cerebral y medular. En la hi perplasia prostática benigna, la *morfina* puede producir retención urinaria aguda. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal o mixedema son susceptibles de experimentar unos efectos opioides prolongados e intensos. La *morfina* debe utilizarse con

prudencia en los pacientes con asma bronquial o insuficiencia hepática.

6. **Tolerancia y dependencia física:** El uso repetido induce tolerancia a los efectos depresores respiratorios, analgésicos, euforizantes y sedantes de la *morfina*. En cambio, no suele desarrollarse tolerancia a la constricción pupilar y estreñimiento que provoca el fármaco. La *morfina* y otros agonistas descritos se asocian al desarrollo de dependencia física y psicológica con facilidad (v. fig. 14.3). La abstinencia provoca una serie de respuestas autónomas, motoras y psicológicas que incapacitan al individuo y pueden ocasionar graves síntomas, a veces insoportables, si bien es muy raro que los efectos sean tan intensos que causen la muerte. [Nota: la desintoxicación de los individuos dependientes de la *heroína* o la *morfina* suele realizarse con la administración oral de *metadona, buprenorfina* (v. más adelante) o *clonidina*.]

7. **Interacciones farmacológicas:** Las acciones depresoras de la *morfina* se aumentan con las fenotiazinas, así como con los inhibidoresde la monoaminooxidasa (IMAO) y con los antidepresivos tricíclicos (fig. 14.6).

B. Petidina

La *petidina* es un opioide sintético sin relación estructural con la *morfina*. Se utiliza para el dolor agudo.

1. **Mecanismo de acción:** La *petidina* se une a los receptores opioides, particularmente a los de tipo μ pero también a los κ.

2. **Acciones:** La *petidina* causa una depresión respiratoria similar a la que produce la *morfina,* pero carece de acción cardiovascular significativa cuando se administra por v.o. Por vía i.v. produce un descenso significativo de la resistencia y un aumento del flujo sanguíneo en la circulación periférica; además, puede aumentar la frecuencia cardíaca. Al igual que la *morfina,* la *petidina* dilata los vasos cerebrales, aumenta la presión del LCR y contrae el músculo liso (esto último en menor grado que la *morfina*). La *petidina* no origina pupilas puntiformes, sino que causa midriasis por un efecto de tipo atropínico.

3. **Usos terapéuticos:** La *petidina* produce analgesia en cualquier tipo de dolor intenso. A diferencia de la *morfina*, la *petidina* no es clínicamente útil para el tratamiento de la diarrea o la tos. Produce menos retención urinaria que la *morfina* y su efecto sobre el miometrio es significativamente menor, en comparación con la *morfina*; es el opioide que se emplea comúnmente en obstetricia.

4. **Farmacocinética:** La *petidina* se absorbe bien en el aparato digestivo y es útil cuando se necesita un analgésico potente por v.o., aunque suele administrarse por vía parenteral. La duración de su acción es de 2 a 4 h, más breve que la de la *morfina* (fig. 14.7). La *petidina* se desmetila a norpetidina en el hígado y se excreta por la orina.

5. **Efectos adversos:** Las dosis elevadas o repetidas de *petidina* pueden causar ansiedad, temblores, sacudidas musculares y, raras veces, convulsiones por acumulación de un metabolito tóxico, la norpetidina. A diferencia de los opioides, al administrarla en grandes dosis dilata la pupila y produce hiperreflexia. Puede producir una hipotensión intensa cuando se administra posoperatoriamente. Su acción antimuscarínica puede inducir sequedad de boca y visión borrosa. Cuando se utiliza con neurolépticos mayores, se aumenta considerablemente la acción depresora. La administración conjunta con IMAO puede provocar reacciones graves, como convulsiones e hipertermia. La *meperidina* (o *petidina*) se considera inapropiada para pacientes geriátricos y nefrópatas, debido a la acumulación de normeperidina. A causa de los efectos tóxicos de la *meperidina* en la población geriátrica, este fármaco se ha incluido en la lista de Beers, creada para

identificar los medicamentos que deben evitarse en ancianos. Los efectos adversos de la normeperidina no se revierten con la administración de *naloxona*.

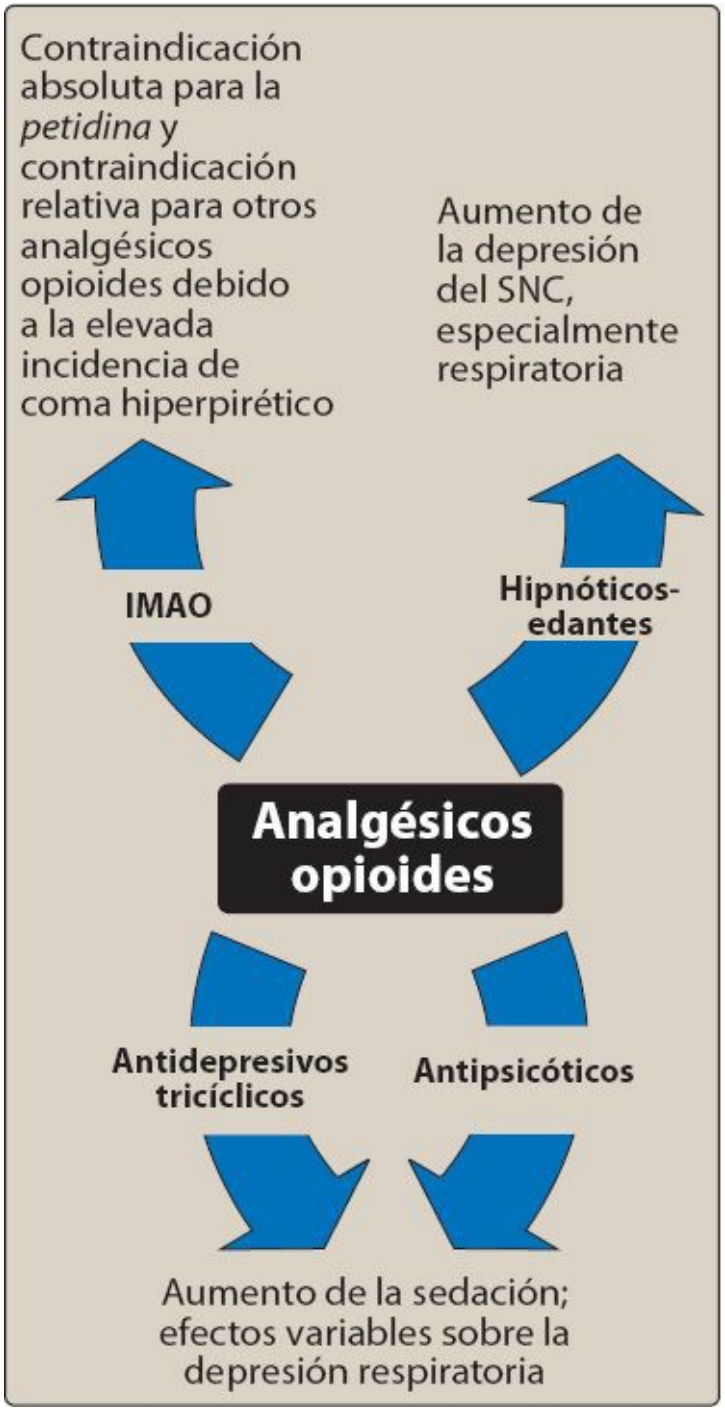


Figura 14.6
Fármacos que interactúan conlos analgésicos opioides. IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa.

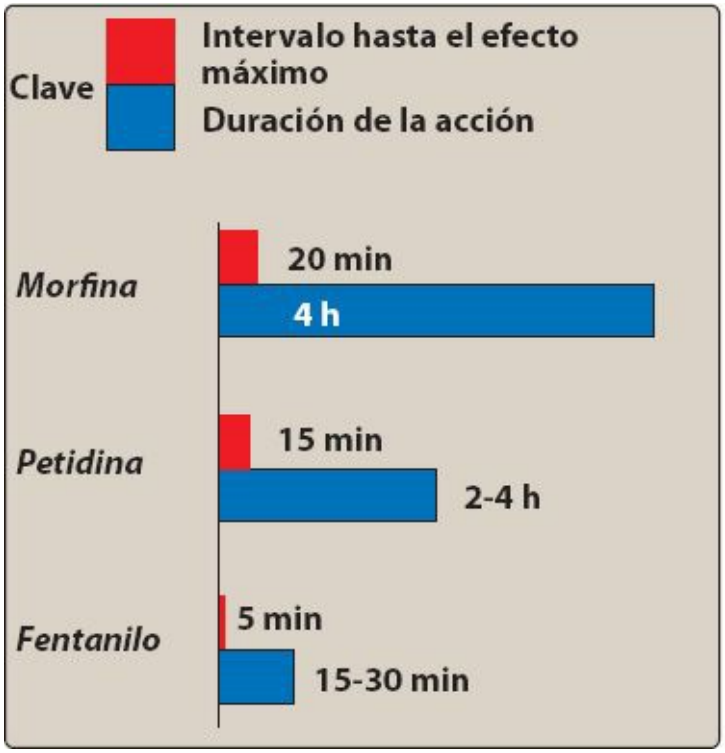


Figura 14.7
Intervalo hasta el efecto máximo y duración de la acción de varios opioides administrados por vía i.v.

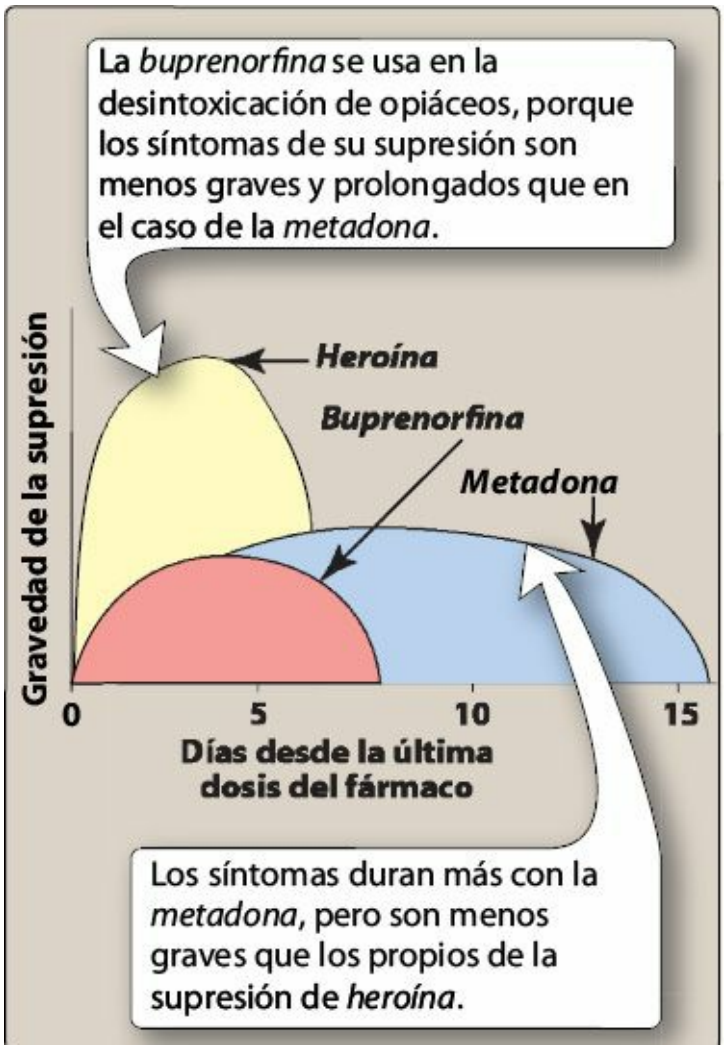


Figura 14.8
Gravedad de los síntomas de supresión de opioides después de suspender dosis equivalentes de

heroína, buprenorfina y metadona.

C. Metadona

La *metadona* es un opioide sintético de potencia aproximadamente igual a la de la *morfina* (aunque induce una euforia menor y su acción es algo más prolongada) que resulta eficaz administrada por v.o.

1. **Mecanismo de acción:** Las acciones de la *metadona* están mediadas por los receptores μ. Además, la *metadona* es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), por lo que resulta útil en el tratamiento del dolor neurógeno.

2. **Acciones:** La actividad analgésica de la *metadona* es equivalente a la de la *morfina*, aunque a diferencia de esta última, que sólo se absorbe parcialmente en el aparato digestivo, se absorbe bien por v.o. Al igual que la *morfina*, la *metadona* aumenta la presión en las vías biliares y produce estreñimiento.

3. **Usos terapéuticos:** La *metadona* se usa como analgésico y en la abstinencia controlada de los toxicómanos dependientes de la *heroína* o la *morfina*. Sustituye al opioide inyectado por v.o., y a continuación se disminuye lentamente la dosis de *metadona*. Produce un síndrome de abstinencia más leve, pero más prolongado (días o semanas) que otros opioides. (v. fig. 14.8)

4. **Farmacocinética:** La *metadona* se absorbe fácilmente tras la administración oral. Se acumula en los tejidos, donde permanece unida a las proteínas, de las que se libera lentamente. El fármaco se biotransforma en el hígado y se excreta por la orina, principalmente en forma de metabolitos inactivos. Es importante comprender la farmacocinética de la *metadona* cuando se usa este fármaco, debido a las múltiples variables implicadas. La *metadona* es muy lipófila, lo cual causa su acumulación en los tejidos adiposos. La lenta liberación desde estos tejidos adiposos hace que la semivida varíe de 12 a 40 h, y se ha informado que se extiende hasta 150 h. La duración real de la analgesia va de 4 a 8 h. Con la administración repetitiva, la *metadona* puede acumularse debido a esta larga semivida terminal, lo cual causa toxicidad. El metabolismo es variable debido a que depende de múltiples enzimas del citocromo P450 (CYP450), algunas de las cuales son afectadas por polimorfismos genéticos conocidos y son susceptibles a muchas interacciones entre fármacos.

5. **Efectos adversos:** La *metadona* puede producir dependencia física, como la *morfina*, pero es menos neurotóxica que ésta debido a la falta de metabolitos activos. La *metadona* puede causar taquicardia helicoidal en determinadas situaciones. Es posible la sobredosis cuando el médico que prescribe no tiene presente la tolerancia cruzada incompleta entre *metadona* y otros opioides, la prolongada semivida de la *metadona* y los lineamientos de ajuste de dosis apropiados para evitar su acumulación, y las múltiples interacciones medicamentosas que pueden ocurrir con este agente.

D. Fentanilo

El *fentanilo*, emparentado químicamente con la *petidina*, tiene una potencia analgésica 100 veces superior a la *morfina* y se utiliza en anestesia. Es un fármaco altamente lipófilo y su acción tiene un comienzo rápido y una duración corta (de 15 a 30 min). Suele inyectarse por vía i.v., epidural o intratecal. El *fentanilo* epidural se utiliza para la analgesia postoperatoria e intraparto (v. pág. 145). Están disponibles también un preparado oral transmucoso y un parche transdérmico; el primero se emplea en el tratamiento de los pacientes con cáncer con dolor irruptivo que toleran los opioides, mientras que el segundo debe utilizarse con precaución, pues se han producido casos letales por hipoventilación. [Nota: el parche transdérmico crea un reservorio del fármaco en la piel; el comienzo de la acción se retrasa 12 h, pero ésta es prolongada.] El *fentanilo* se utiliza a menudo en

cirugía cardíaca porque los efectos sobre la contractilidad miocárdica son mínimos. Cuando se usa *fentanilo* en la anestesia es frecuente observar rigidez muscular, principalmente del abdomen y la pared torácica. El sistema del citocromo P450 3A4 lo degrada en sus metabolitos inactivos, y los fármacos que inhiben esta isoenzima pueden potenciar el efecto del fármaco. La mayor parte del fármaco y sus metabolitos se eliminan a través de la orina. Los efectos adversos del *fentanilo* son similares a los de otros agonistas de los receptores μ. El parche transdérmico está contraindicado en el tratamiento del dolor agudo y posoperatorio, o del dolor que pueda mejorar con otros analgésicos, porque existe la posibilidad de que aparezca una hipoventilación potencialmente letal. A diferencia de la *petidina*, el *fentanilo* produce miosis.

E. Sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo

Hay tres fármacos relacionados con el *fentanilo* (*sufentanilo, alfentanilo* y *remifentanilo*) que difieren en su potencia y disposición metabólica respectivas. El *sufentanilo* es aún más potente que el *fentanilo*, mientras que la potencia de los otros dos es menor y su acción es mucho más corta.

F. Heroína

La *heroína* no se presenta en forma natural. Se produce por diacetilación de la *morfina*, proceso que triplica su potencia. Su mayor liposolubilidad le permite atravesar la barrera hematoencefálica más rápidamente que la *morfina* y producir una euforia más acentuada cuando se inyecta. La *heroína* se convierte en *morfina* en el organismo, pero sus efectos duran aproximadamente la mitad. No tiene ningún uso médico autorizado en Estados Unidos, pero es utilizada en otros países para el tratamiento del dolor provocado por el cáncer.

G. Oxicodona

La *oxicodona* es un derivado semisintético de la *morfina*. Es activo por v.o., y a veces se formula con *ácido acetilsalicílico* o *paracetamol.* Se utiliza para tratar el dolor moderado o intenso y tiene muchas propiedades en común con la *morfina*. La *oxicodona* se metaboliza en productos con menor actividad analgésica. La excreción es por vía renal. El consumo abusivo del preparado de liberación prolongada (ingestión de los comprimidos triturados) se ha asociado a muchos desenlaces letales. Es importante que las formulaciones con dosis más elevadas de este último preparado se administren solamente a pacientes tolerantes a los opioides. La *oximorfona* es un analgésico narcótico con potencia similar a la propia de la *hidromorfona*. Está disponible en formulaciones de acción inmediata y de liberación sostenida. En comparación con la *oxicodona*, carece de interacciones medicamentosas de importancia clínica con el sistema enzimático CYP450.

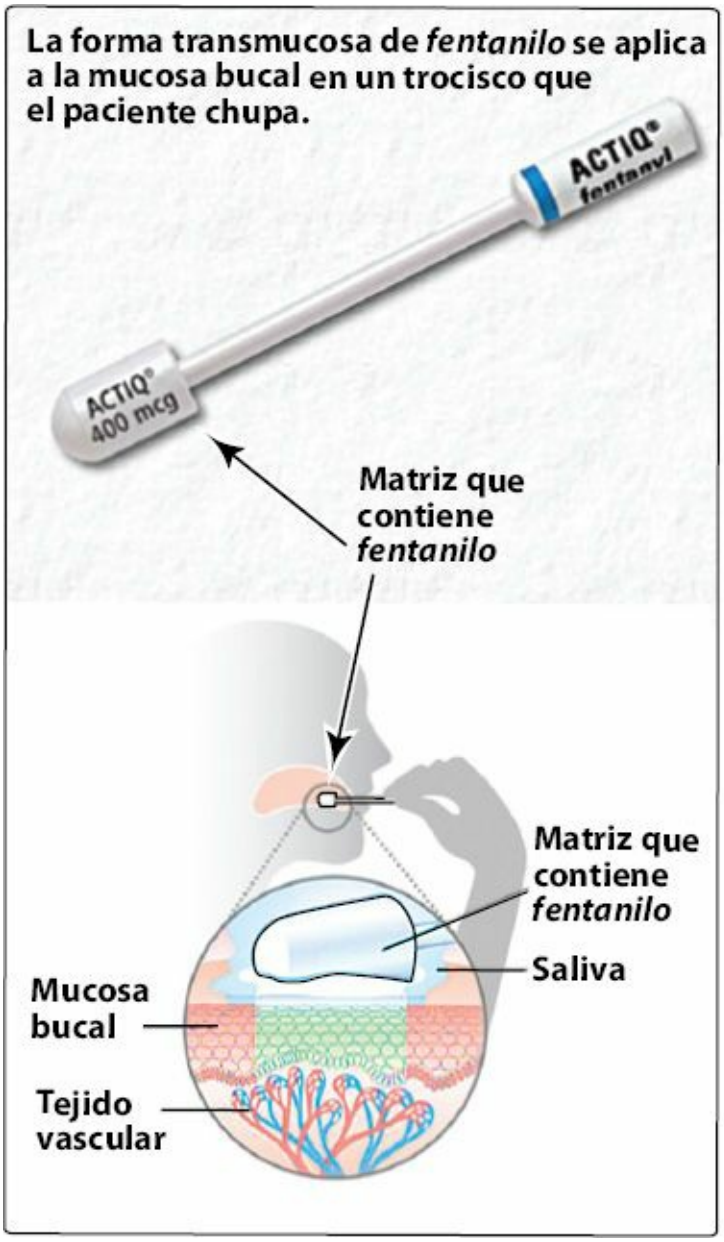


Figura 14.9
Suministro transmucoso de *fentanilo*. Los trociscos sólo se usan en pacientes que toleran los opioides, como los cancerosos que experimentan dolor irruptivo. La absorción de la forma transmucosa proporciona una dosis que se absorbe rápido desde la mucosa bucal y un efecto más prolongado que se transmite al aparato digestivo después de la deglución.



Figura 14.10
Algunas acciones de la *codeína*.

H. Hidromorfona e hidrocodona

Hidromorfona e *hidrocodona* son análogos semisintéticos de *morfina* y *codeína*, respectivamente, y son activas por vía oral. La *hidromorfona* oral es de 8 a 10 veces más potente que la *morfina* oral como analgésico, y se usa más a menudo para tratar el dolor intenso. La *hidromorfona* se prefiere a l a *morfina* en pacientes con disfunción renal, debido a su menor acumulación de metabolitos activos. La *hidrocodona* es el éter metílico de la *hidromorfona*, pero es mucho más débil que ella como analgésico. La potencia analgésica de la *hidrocodona* oral es más o menos igual a la propia de la *morfina*. La *hidrocodona* se combina a menudo con *acetaminofeno* o *ibuprofeno* para tratar el dolor moderado a intenso. También se emplea como antitusígeno. La *hidrocodona* se metaboliza en el hígado a varios metabolitos, uno de los cuales es *hidromorfona* a través de las acciones de CYP450 2D6, que puede ser afectada por interacciones medicamentosas.

IV. AGONISTAS MODERADOS

A. Codeína

Las acciones analgésicas de la *codeína* se producen por su conversión en *morfina*, mientras que sus efectos antitusígenos son debidos a la propia *codeína*. La *codeína* es un analgésico mucho menos potente que la *morfina*, pero tiene una mayor eficacia por v.o. Su acción antitusígena a dosis que no causan analgesia es adecuada. A las dosis habituales, el fármaco tiene un potencial adictivo más bajo que la *morfina*, y raras veces genera un consumo abusivo. La *codeína* produce menos euforia que la *morfina*. Se utiliza a menudo en combinación con el *ácido acetilsalicílico* o el *paracetamol*. [Nota: en la mayoría de los preparados antitusígenos de venta sin receta, la *codeína* se sustituye por fármacos como el *dextrometorfano*, un antitusígeno sintético que prácticamente carece de acción analgésica y tiene un potencial relativamente bajo de consumo abusivo a las dosis antitusígenas habituales.] En la figura 14.10 se resumen algunas acciones de la *codeína*.

V. AGONISTAS-ANTAGONISTAS MIXTOS Y AGONISTAS PARCIALES

Los fármacos que estimulan un receptor pero bloquean otro se denominan agonistas-antagonistas mixtos. Los efectos de estos fármacos dependen de la exposición previa a los opioides. En los individuos que no han recibido opioides recientemente, los agonistas-antagonistas mixtos muestran actividad agonista y se usan para aliviar el dolor. En los pacientes con dependencia de opioides, los agonistas-antagonistas tienen efectos principalmente antagonistas, es decir, dan lugar a síntomas de abstinencia.

A. Pentazocina

La *pentazocina* actúa como agonista sobre los receptores κ, y es un antagonista débil en los receptores μ y δ. Promueve la analgesia a través de la activación de los receptores de la médula espinal, y se utiliza para combatir el dolor moderado. Puede administrarse por v.o., o parenteral. Produce menos euforia que la *morfina*. A dosis más altas, la *pentazocina* causa depresión respiratoria y disminuye la actividad digestiva. Las dosis elevadas inducen un aumento de la presión arterial y pueden producir alucinaciones, pesadillas, disforia, taquicardia y mareos, manifestaciones que han hecho disminuir su empleo. En el angor, la *pentazocina* aumenta la presión aórtica media y la presión arterial pulmonar, y como consecuencia aumenta el trabajo cardíaco. También reduce el flujo plasmático renal. A pesar de su acción antagonista, la *pentazocina* no contrarresta la depresión respiratoria de la *morfina*, pero puede precipitar un síndrome de abstinencia en el consumo abusivo de ésta. Con el consumo reiterado aparecen tolerancia y dependencia.

B. Buprenorfina

La *buprenorfina* se clasifica como un agonista parcial y actúa sobre el receptor μ. Su acción es similar a la de la *morfina* en los pacientes que no han recibido el fármaco antes, pero también puede precipitar un síndrome de abstinencia en los consumidores de *morfina*. Una aplicación importante de este fármaco es la desintoxicación de opiáceos, ya que los síntomas de abstinencia asociados son menos intensos y más breves que los de la *metadona* (fig. 14.11). Produce un grado escaso de sedación, depresión respiratoria o hipotensión, incluso a dosis altas. A diferencia de la *metadona*, que sólo está disponible en clínicas especializadas, la *buprenorfina* está autorizada para la desintoxicación o el mantenimiento ambulatorios. Se administra por vía sublingual o parenteral y su acción es prolongada porque se une fuertemente al receptor μ. Los comprimidos están indicados en los casos de dependencia de opioides. La forma inyectable se emplea para el dolor

moderado o intenso. Se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis y la orina. Los efectos adversos consisten en depresión respiratoria, que no puede contrarrestarse fácilmente con *naloxona*, disminución (o, raras veces, aumento) de la presión arterial, náuseas y mareos.

C. Nalbufina y butorfanol

La *nalbufina* y el *butorfanol*, igual que la *pentazocina*, desempeñan un papel poco importante en el tratamiento del dolor crónico. Ninguno de estos dos fármacos está disponible por v.o. Su propensión a causar efectos psicoticomiméticos (acciones que imitan los síntomas de las psicosis) es menor que la de la *pentazocina*. La *nalbufina* no ejerce acción alguna sobre el corazón ni aumenta la presión arterial, a diferencia de la *pentazocina* y el *butorfanol*. Un beneficio que comparten los tres fármacos es el de su efecto techo para la depresión respiratoria.

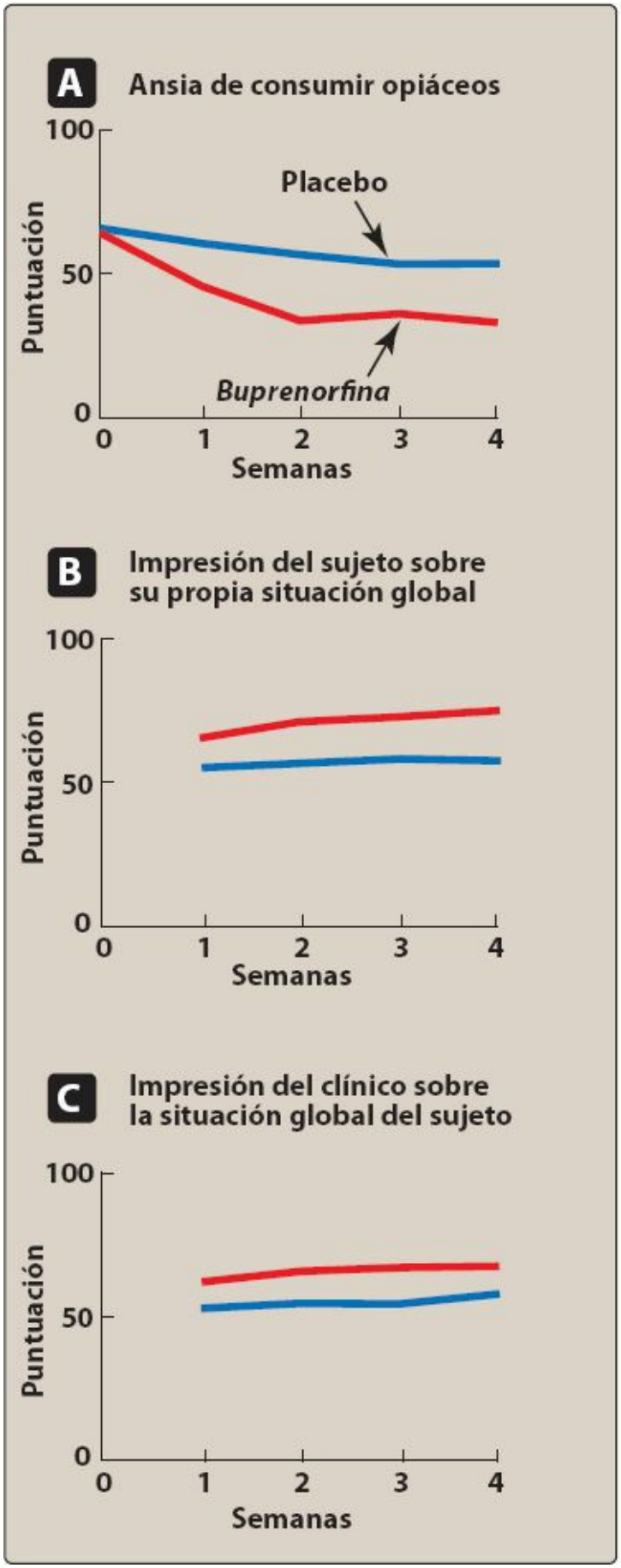


Figura 14.11
Puntuaciones asignadas del ansia de consumir (*craving*) opiáceos y para la situación global de los pacientes adictos a los opioides durante el tratamiento con *buprenorfina* o placebo en el consultorio.

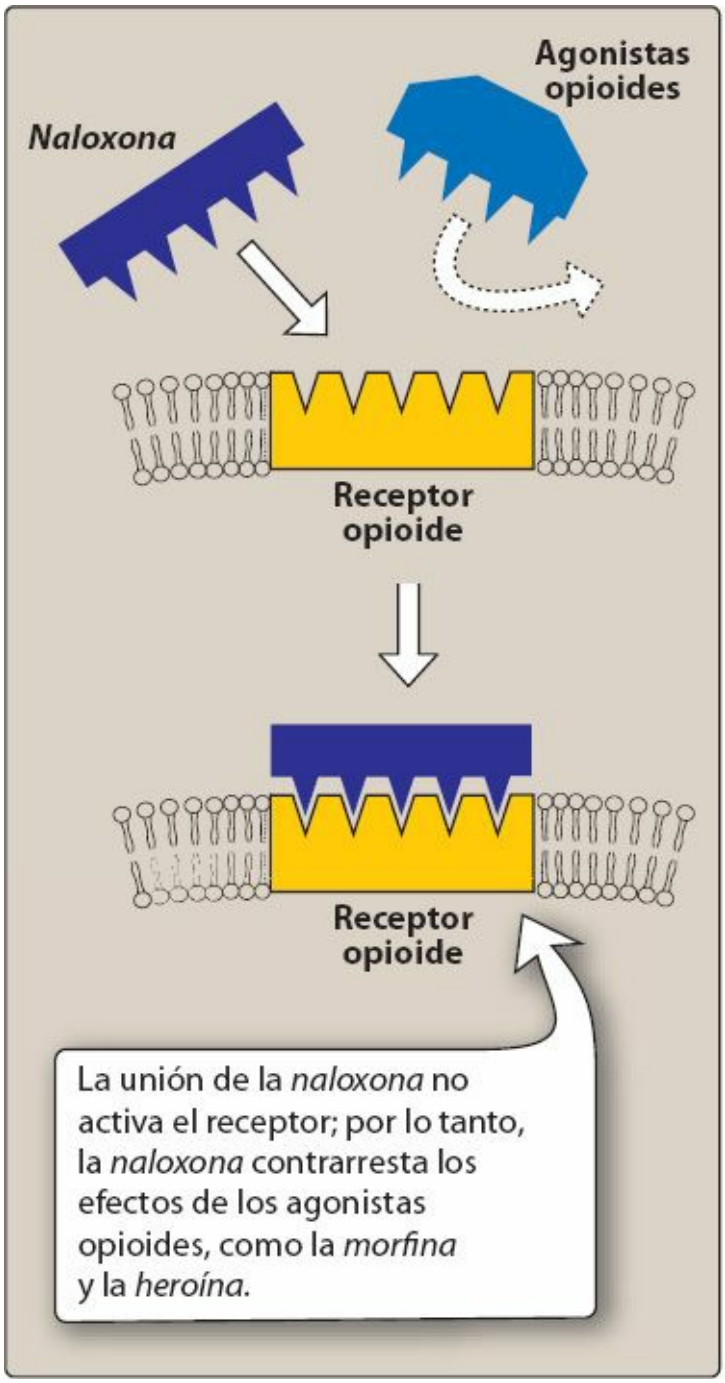


Figura 14.12
Competencia entre la *naloxona* y los agonistas opioides.

VI. OTROS ANALGÉSICOS

A. Tramadol

El *tramadol* es un analgésico de acción central que se une al receptor opioide μ. Además, inhibe débilmente la recaptura de noradrenalina y serotonina. Se utiliza en el tratamiento del dolor de moderado a moderadamente intenso. Su actividad depresora de la respiración es menor que la de la *morfina*. La *naloxona* (v. más adelante) sólo puede contrarrestar parcialmente la analgesia producida por el *tramadol* o su metabolito activo. El fármaco se degrada completamente y uno de los metabolitos resultantes es activo. El uso simultáneo con *carbamazepina* aumenta su metabolismo, presumiblemente por inducción del sistema del citocromo P450 2D6. [Nota: la *quinidina*, que inhibe esta isoenzima, aumenta los niveles de *tramadol* cuando ambos se administran conjuntamente.] Se han observado reacciones de tipo anafiláctico con este fármaco. La

posible aparición de convulsiones, especialmente en los pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) o antidepresivos tricíclicos, o en casos de sobredosis, es preocupante. Debe evitarse también el uso del *tramadol* en los pacientes que reciben IMAO.

B. Tapentadol

El *tapentadol* es un analgésico de acción central que se une al receptor opioide μ y también es un inhibidor de la recaptura de noradrenalina que se piensa crea un efecto aditivo a las acciones del opioide. Se ha usado en el dolor moderado a intenso, tanto crónico como agudo. Se han observado interacciones medicamentosas limitadas con el *tapentadol*, debido al perfil farmacocinético. Parece ser que el *tapentadol* no inhibe o induce el sistema enzimático CYP450, porque se metaboliza en mayor medida por glucuronidación. Dado que el *tapentadol* no produce metabolitos activos, no es necesario ajustar la dosis en caso de deterioro renal leve a moderado. El *tapentadol* debe evitarse en pacientes que reciben IMAO o que los han tomado en los últimos 14 días. En la actualidad se encuentra disponible en una formulación de liberación inmediata.

VII. ANTAGONISTAS

Los antagonistas de los opioides se unen con alta afinidad a los receptores opioides, pero no activan la respuesta mediada por éstos. La administración de antagonistas de opioides no causa efectos profundos en los individuos normales, pero en los pacientes con dependencia de opioides contrarresta rápidamente el efecto de los agonistas, como la *heroína*, y precipita los síntomas de abstinencia de opiáceos.

A. Naloxona

La *naloxona* se utiliza para revertir o contrarrestar el coma y la depresión respiratoria producidos por la sobredosis de opioides. Desplaza rápidamente todas las moléculas del opioide unidas al receptor y, por tanto, puede contrarrestar el efecto de una sobredosis de *heroína* (fig. 14.12). En el plazo de 30 s tras la inyección i.v. de *naloxona* desaparecen la depresión respiratoria y el coma característicos de las altas dosis de *heroína*; el paciente revive y se muestra alerta. La *naloxona* tiene una semivida de 60 a 100 min. [Nota: la duración de su acción es relativamente breve, razón por la cual un paciente con depresión respiratoria que se haya tratado y recuperado, puede recaer.] La *naloxona* es un antagonista competitivo en los receptores μ, κ y δ, con una afinidad 10 veces mayor por los receptores μ que por los κ; esta diferencia es la que puede explicar por qué la *naloxona* contrarresta fácilmente la depresión respiratoria y sólo combate mínimamente la analgesia resultante de la estimulación agonista de los receptores κ en la médula espinal. La *naloxona* no produce efectos farmacológicos en los individuos normales, pero precipita los síntomas de abstinencia en los consumidores que abusan de los opioides. En la figura 14.13 se resumen algunos de los signos y síntomas de la abstinencia de opiáceos. La *naloxona* oral carece de efectos clínicos, pero cuando se administra por vía i.v., ejerce antagonismo con opioides, y el paciente experimenta supresión. Este es el motivo por el cual la *naloxona* se ha combinado con opioides orales para desalentar el abuso por vía i.v.

B. Naltrexona

La *naltrexona* tiene acciones similares a las de la *naloxona*, aunque la duración de su acción es más prolongada que la de ésta y una dosis oral aislada de *naltrexona* bloquea durante un período de hasta 48 h el efecto de la *heroína* inyectada. La combinación de *naltrexona* con *clonidina*, y a veces con *buprenorfina*, se emplea para la desintoxicación rápida de opioides. También puede ser

beneficiosa para tratar el alcoholismo crónico, aunque el mecanismo se desconoce y para este fin son preferibles las benzodiazepinas y la *clonidina*. La *naltrexona* es hepatotóxica.

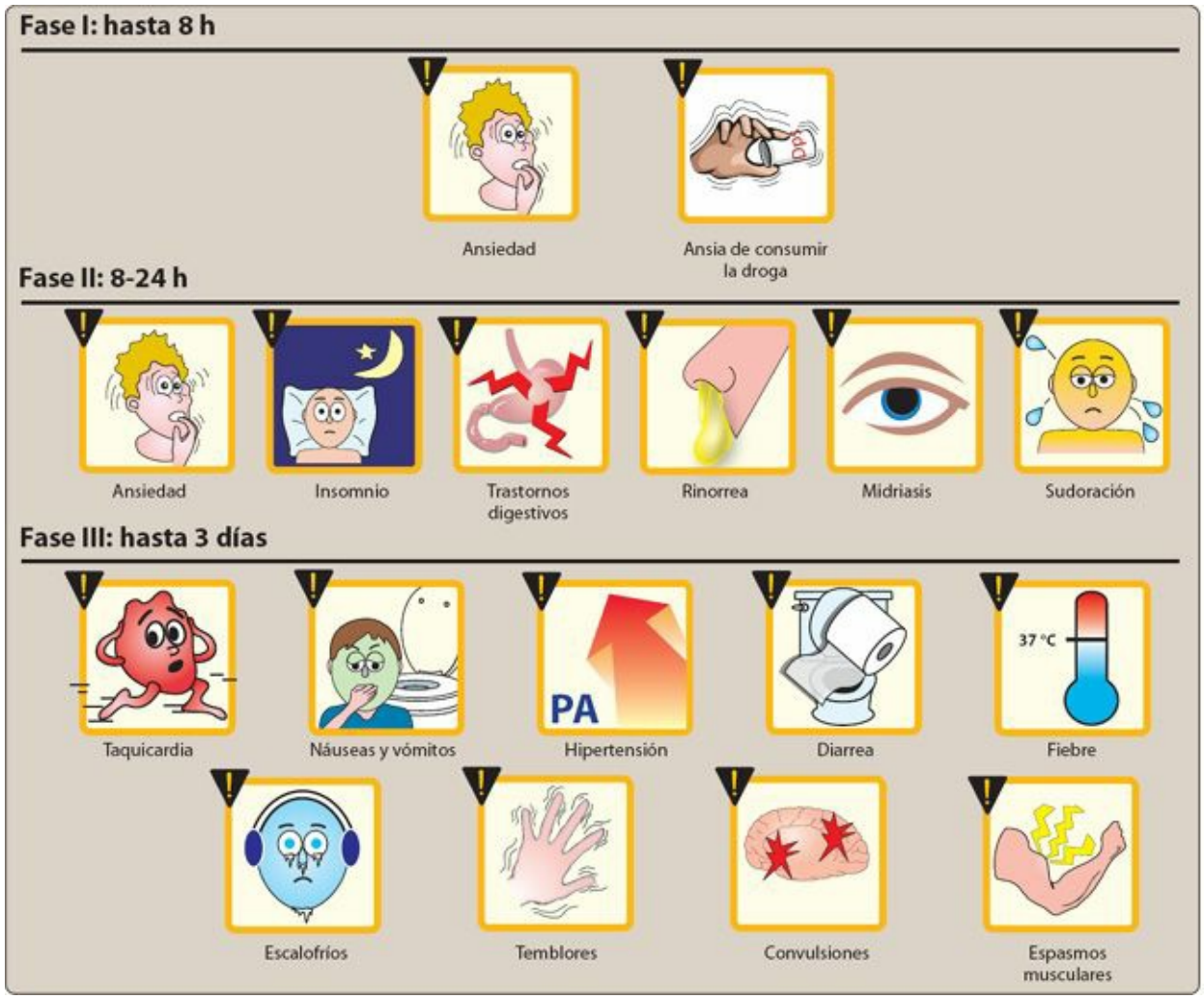


Figura 14.13
Síndrome de abstinencia de opiáceos. PA, presión arterial.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

14.1 Un hombre joven llega al servicio de urgencias en estado inconsciente, con miosis y depresión respiratoria. Se observan pinchazos de aguja en las piernas. Después de administrarle naltrexona, el paciente despierta. Este agente fue eficaz porque

A. el paciente sufría una sobredosis de una benzodiazepina.

B. la naltrexona antagoniza los opiáceos a nivel del receptor

C. la naltrexona es un estimulante del SNC.

D. la naltrexona se une al opioide y lo inactiva.

E. el paciente sufría una sobredosis de petidina.

Respuesta correcta = B. Los datos indican que el paciente sufre una sobredosis de un opioide, por ejemplo, la heroína. La naltrexona antagoniza el opioide desplazándolo del receptor. Se utiliza con preferencia a la naloxona porque su acción es más prolongada y, por tanto, actúa mientras el opiáceo está aún en el organismo. La petidina causa midriasis.

14.2 Una mujer adicta a la heroína se ha incorporado a un programa de rehabilitación en el que debe recibir metadona. La metadona es eficaz en esta situación porque

A. es un antagonista de los receptores de morfina.

B. tiene una actividad analgésica menos potente que la heroína.

C. la duración de su acción es más prolongada que la heroína; por lo tanto, los síntomas de abstinencia son más leves que en ésta.

D. no causa estreñimiento.

E. no es adictiva.

Respuesta correcta = C. La metadona se utiliza en los programas de rehabilitación como sustituto de la heroína. Su acción euforizante y analgésica es similar en ambas; la metadona es activa por v.o., y puede controlarse fácilmente. Lo más importante es la larga duración de su acción y la levedad de la abstinencia, mucho mejor que con la heroína. La metadona es un opioide sintético eficaz por v.o., que actúa a nivel de los receptores μ. Su actividad analgésica es igual a la de la morfina y similar a la de la heroína. No causa estreñimiento y puede ser adictiva.

14.3 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la morfina es correcta?

A. Se utiliza terapéuticamente para aliviar el dolor causado por los traumatismos craneales graves.

B. Sus síntomas de abstinencia pueden aliviarse con naloxona.

C. Causa diarrea.

D. Es más eficaz por v.o.

E. Penetra rápidamente en todos los tejidos corporales, incluidos los fetales.

Respuesta correcta = E. La morfina aumenta la presión del LCR por dilatación de los vasos cerebrales y está contraindicada en los casos de traumatismos cerebrales graves. La naloxona es un opioide antagonista y puede precipitar los síntomas de abstinencia en los individuos adictos a la morfina. La morfina se administra por vía parenteral, pues su absorción digestiva no es fiable. Provoca estreñimiento.

14.4 El dolor de un paciente con cáncer óseo se ha tratado con una bomba de morfina. Sin embargo, el paciente ha desarrollado tolerancia a la morfina. ¿Cuál de los fármacos siguientes podría estar indicado para aliviar el dolor?

A. Petidina.

B. Codeína.

C. Fentanilo.

D. Metadona.

E. Buprenorfina

Respuesta correcta = C. El fentanilo se utiliza en la anestesia. Produce analgesia y suele inyectarse por vía epidural. Su acción analgésica también es beneficiosa en los pacientes con cáncer. Está disponible en parches transdérmicos y en formulación oral transmucosa. La petidina y la codeína presentan tolerancia cruzada con la morfina, y no serían eficaces. La buprenorfina, al igual que la metadona, se utiliza en la desintoxicación de opiáceos y podría precipitar un síndrome de abstinencia.

Epilepsia 15

I. GENRALIDADES

La epilepsia afecta aproximadamente al 3% de los individuos a partir de los 80 años de vida. Cerca del 10% de la población ha padecido al menos una convulsión durante su vida. Globalmente, la epilepsia es el tercer trastorno neurológico más frecuente, después de los procesos vasculares cerebrales y la enfermedad de Alzheimer. La epilepsia no constituye un trastorno único, sino que es un conjunto de diferentes tipos de convulsiones y síndromes que se originan por diversos mecanismos, y cuyo denominador común es la descarga, súbita, excesiva y sincrónica, de las neuronas cerebrales. La actividad eléctrica anómala puede producir diversos fenómenos con una duración limitada pero repetidos si no se tratan, como pérdida de la conciencia, movimientos anormales, conductas atípicas o extrañas, o alteraciones perceptivas. El lugar de origen de la descarga neuronal anómala determina los síntomas que se producen. Por ejemplo, si está interesada la corteza motora, el paciente puede presentar movimientos anormales o una convulsión generalizada. Las convulsiones que se originan en los lóbulos parietal u occipital pueden incluir alucinaciones visuales, auditivas u olfatorias. La terapéutica farmacológica o la estimulación del nervio vago son los métodos más efectivos para el tratamiento de los pacientes con epilepsia. Las convulsiones se controlan completamente con la medicación en cerca del 70-80% de los pacientes. Se estima que aproximadamente el 10-15% de los pacientes requieren más de un fármaco, y quizás en el 10% no se logre el control completo de las convulsiones. En la figura 15.1 se resumen los fármacos anticonvulsivos.

II. CONVULSIONES IDIOPÁTICAS Y SINTOMÁTICAS

En la mayoría de los casos no existe ninguna causa identificable de la epilepsia. Las áreas focales funcionalmente alteradas pueden desencadenar su actividad por cambios en una serie de factores ambientales, como alteraciones de los gases en sangre, pH, electrólitos, glucemia, falta de sueño, consumo de alcohol y situaciones de estrés. La descarga neuronal epiléptica es consecuencia de los impulsos de una pequeña población de neuronas en alguna zona específica del cerebro, que recibe el nombre de foco primario. Anatómicamente, esta área focal puede tener un aspecto normal. Sin embargo, los avances tecnológicos han mejorado la capacidad para detectar anomalías y, en algunos pacientes, las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética nuclear (RMN), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de coherencia por emisión de fotón único (SPECT), permiten identificar las áreas problemáticas (fig. 15.2). La epilepsia puede catalogarse de idiopática o sintomática, según si se desconoce la etiología o se sabe que es secundaria a un proceso identificable. Existen también múltiples síndromes epilépticos específicos clasificados, en los que se incluyen otros síntomas diferentes de las convulsiones.

Carbamazepina TEGRETOL
Diazepam VALIUM
Etosuximida ZARONTIN
Felbamato FELBATOL
Fenobarbital LUMINAL
Fenitána DILANTIN
Fosfenitoína CEREBYX
Gabapentina NEURONTIN
Lacosamida VIMPAT
Lamotrigina LAMICTAL
Levetiracetam KEPPRA
Lorazepam ATIVAN
Oxcarbazepina TRILEPTAL
Primidona MYSOLINE
Rufinamida BANZEL
Tiagabina GABITRIL
Topiramato TOPAMAX
Valpacato
Vigabatrina SABRIL
Zonisamida ZONEGRAN

Figura 15.1
Resumen de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la epilepsia.



Figura 15.2
Aumento del flujo sanguíneo en una región del cerebro durante una convulsión en un individuo epiléptico.



Figura 15.3
Clasificación de la epilepsia.

A. Epilepsia idiopática

Cuando no se descubre ninguna causa anatómica específica de las convulsiones, como traumatismos o neoplasias, puede emitirse el diagnóstico de epilepsia idiopática o criptógena (primaria). Las convulsiones de este tipo de epilepsia pueden ser consecuencia de una anomalía hereditaria del sistema nervioso central (SNC), y los pacientes reciben tratamiento crónico con fármacos anticonvulsivos o estimulación del nervio vago. La mayoría de los casos de epilepsia son idiopáticos.

B. Epilepsia sintomática

Diversas causas, como el consumo de drogas, tumores, traumatismos craneales, hipoglucemia, infecciones meníngeas o abstinencia aguda en un sujeto alcohólico, pueden precipitar las crisis. Cuando ocurren dos o más convulsiones, el paciente puede recibir el diagnóstico de epilepsia sintomática (secundaria). El tratamiento crónico con fármacos anticonvulsivos, la estimulación del nervio vago y la cirugía son medidas adecuadas que pueden utilizarse solas o combinadas. En algunos casos, cuando puede determinarse y corregirse la causa de una convulsión única, es posible que no sea necesario ningún tratamiento adicional. Por ejemplo, puede producirse una convulsión por hipotensión transitoria, o por una reacción farmacológica, y estos casos no requieren un tratamiento profiláctico crónico. En otras situaciones, pueden administrarse anticonvulsivos hasta corregir la causa primaria de las convulsiones.

III. CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

Es importante clasificar correctamente las convulsiones para decidir el tratamiento apropiado. Las convulsiones se han dividido según el lugar de origen, la etiología, la correlación electrofisiológica y

la presentación clínica. La *International League Against Epilepsy* ha creado una nomenclatura descriptiva que se considera el estándar para documentar los síndromes convulsivos y epilépticos (fig. 15.3). Las convulsiones se han clasificado en dos grandes grupos: parciales (o focales) y generalizadas. Según como sea el comienzo, es posible clasificar las convulsiones como parciales o epilepsia primaria generalizada.

A. Parciales

Las convulsiones parciales afectan sólo a una porción del cerebro, típicamente una parte del lóbulo de un hemisferio. Los síntomas de cada tipo de convulsión dependen del lugar donde se produce la descarga neuronal y del grado de propagación de la actividad eléctrica a otras neuronas cerebrales. Habitualmente no hay pérdida de conciencia. Las convulsiones parciales pueden progresar y convertirse en tónico-clónicas generalizadas.

1. **Parciales simples:** Estas convulsiones se producen a partir de un grupo de neuronas hiperactivas con actividad eléctrica anormal, limitadas a un solo foco del cerebro. La descarga eléctrica no se propaga y el paciente no pierde la conciencia. A menudo se presenta una actividad anormal en una sola extremidad o en un grupo muscular que está controlado por la región del cerebro afectada. Puede haber también trastornos sensoriales. Esta actividad puede propagarse. Las convulsiones parciales simples pueden ocurrir a cualquier edad.
2. **Parciales complejas:** En este tipo de crisis se producen alucinaciones sensoriales complejas, distorsión mental y pérdida de la conciencia. La disfunción motora puede incluir movimientos masticatorios, diarrea y/o micción. Se altera la conciencia. La actividad convulsiva parcial simple puede diseminarse y convertirse en compleja, y luego propagarse hasta generar una convulsión secundariamente generalizada. Las convulsiones parciales complejas pueden ocurrir a cualquier edad.

B. Generalizadas

Las convulsiones generalizadas pueden iniciarse localmente, con descargas eléctricas anormales que se propagan luego por ambos hemisferios. Las convulsiones generalizadas primarias pueden ser convulsivas o no convulsivas, y el paciente suele perder inmediatamente la conciencia.

1. **Tónico-clónicas:** Las convulsiones originan una pérdida de la conciencia seguida de fases tónicas (contracción continua) y clónicas (contracción y relajación rápidas). Tras la convulsión puede producirse un período de confusión y postración por agotamiento de las reservas de glucosa y energéticas.
2. **Ausencias:** En estas convulsiones se produce una pérdida breve, súbita y autolimitada de la conciencia. Suelen iniciarse en pacientes de 3 a 5 años y duran hasta la pubertad o más. El paciente presenta la mirada fija y parpadea rápidamente durante 3-5 s. En el electroencefalograma se observa un patrón muy característico de punta-onda a un ritmo de 3/s.
3. **Mioclónicas:** Estas convulsiones consisten en episodios breves de contracciones musculares que pueden repetirse durante varios minutos. Generalmente se producen al despertar y aparecen en forma de breves sacudidas de las extremidades. Las convulsiones mioclónicas ocurren a cualquier edad, pero suelen comenzar en torno a la pubertad o a comienzos de la edad adulta.
4. **Convulsiones febriles:** Los niños de corta edad pueden presentar convulsiones en las enfermedades que producen fiebre alta. Pueden ocurrir en gemelos. Las convulsiones febriles son tónico-clónicas generalizadas, de breve duración, y no se asocian necesariamente a un diagnóstico de epilepsia.

5. Estado epiléptico: En el estado epiléptico se repiten dos o más convulsiones sin recuperación plena de la conciencia entre ellas. Pueden ser parciales o generalizadas primarias, convulsivas o no convulsivas. El estado epiléptico es potencialmente letal y requiere un tratamiento urgente.

C. Mecanismo de acción de los antiepilépticos

Los fármacos eficaces para reducir las convulsiones actúan a través de diversos mecanismos, como el bloqueo de los canales (Na^+ o Ca^{++}) dependientes del voltaje, el refuerzo de los impulsos inhibidores GABAérgicos o la interferencia en la transmisión excitadora del glutamato. Algunos fármacos antiepilépticos actúan sobre múltiples objetivos en el SNC; en otros se desconoce el mecanismo de acción. Los antiepilépticos suprimen las convulsiones, pero no «curan» ni «previenen» la epilepsia.

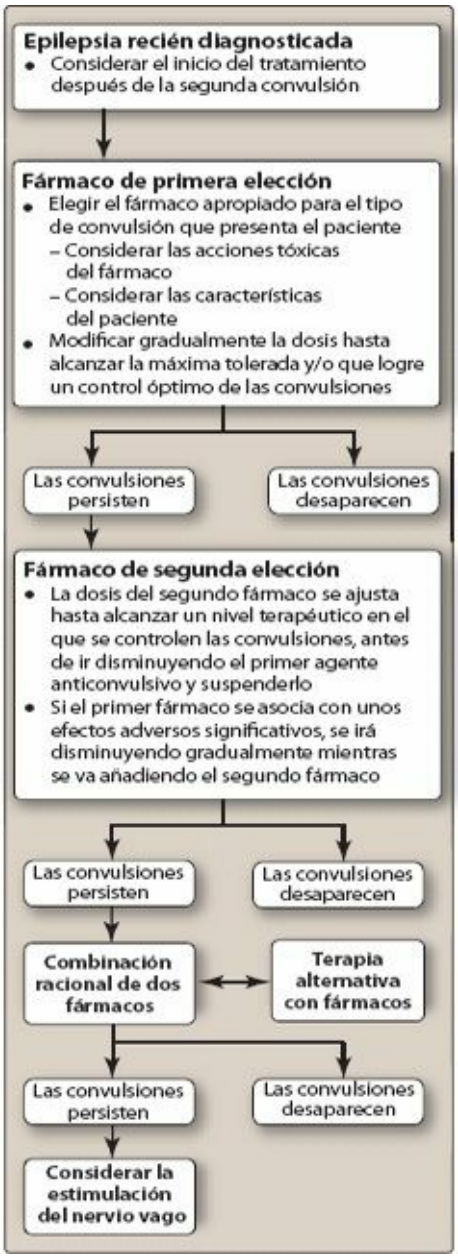


Figura 15.4
Estrategias terapéuticas tras el diagnóstico de epilepsia.

IV. ELECCIÓN DE LOS FÁRMACOS

En la elección del tratamiento farmacológico intervienen los siguientes factores: tipo de convulsión,

variables del paciente (p. ej., edad, enfermedades médicas comórbidas, estilo de vida y otras preferencias) y características del fármaco, como el costo y las interacciones con otros medicamentos. Por ejemplo, las convulsiones tónico-clónicas de inicio parcial se tratan de un modo diferente que las convulsiones primarias generalizadas. Dado que hay fármacos que pueden tener una eficacia similar, las acciones tóxicas y las características del paciente son consideraciones importantes al elegir un fár maco. En los pacientes diagnosticados *de novo* se instituye una monoterapia hasta que se controlan las convulsiones o aparece toxicidad (fig. 15.4). En comparación con quienes reciben una terapéutica combinada, los pacientes que siguen una monoterapia cumplen más con la medicación y presentan menos efectos adversos. Si no se controlan las convulsiones con el primer fármaco, se considerará la monoterapia con otro distinto, o bien la administración de varios fármacos, o la estimulación del nervio vago (fig. 15.5). El conocimiento de los antiepilépticos disponibles, así como de las posibles inter-acciones farmacológicas y de los efectos adversos, es esencial para un tratamiento con éxito. Habrá pacientes que requieran una combinación de medicamentos para controlar sus convulsiones.

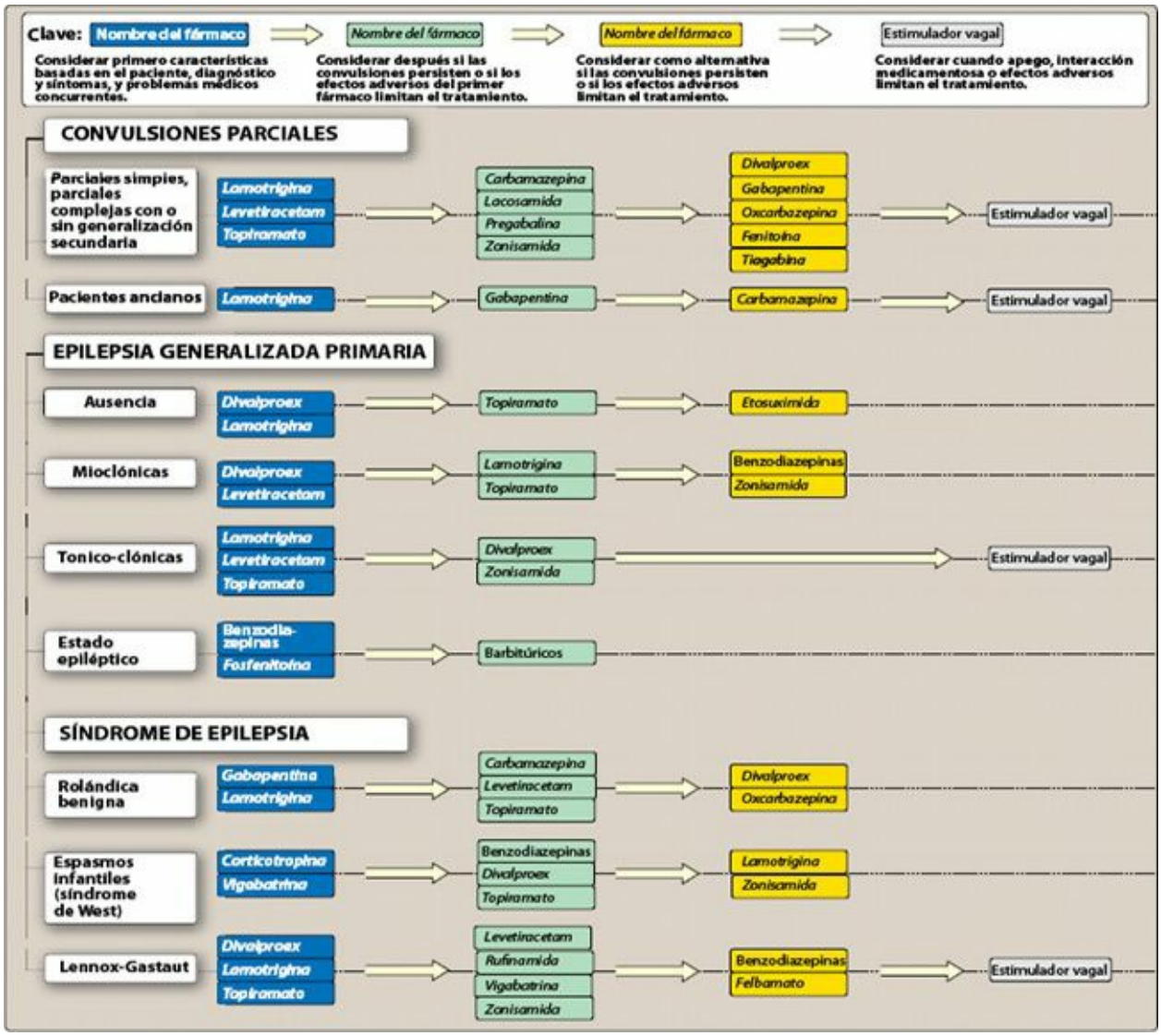


Figura 15.5
Estrategias terapéuticas tras el diagnóstico de epilepsia.

V. ANTIEPILÉPTICOS PRIMARIOS

Durante los últimos 20 años se han introducido nuevos fármacos antiepilépticos, algunos de los cuales presentan potenciales ventajas en cuanto a su farmacocinética, tolerabilidad y menor riesgo de

interacciones farmacológicas, en comparación con los utilizados con anterioridad para tratar la epilepsia. Estos nuevos fármacos, como la *gabapentina*, la *lamotrigina*, el *topiramato*, el *levetiracetam*, la *oxcarbazepina* y la *zonisamida*, se denominan de «segunda generación» en comparación con los antiepilépticos anteriores, como el *fenobarbital*, la *fenitoína*, la *carbamazepina*, la *etosuximida*, el *valproato semisódico* y el *ácido valproico*. Sin embargo, en los estudios clínicos realizados no se ha observado que los fármacos de segunda generación tengan una eficacia y, en algunos casos, unos efectos adversos significativamente mejores que los fármacos antiguos. Por este motivo, los autores han preferido presentar los antiepilépticos por orden alfabético, en lugar de hacerlo por orden de eficacia. En la figura 15.6 se enumeran los efectos adversos asociados habitualmente a los fármacos antiepilépticos. Además, con muchos de estos fármacos se ha observado un mayor riesgo de conducta e ideas suicidas.

A. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas se unen a los receptores GABA inhibidores para reducir el ritmo de las descargas. El *diazepam* y el *lorazepam* son las benzodiazepinas que se utilizan más a menudo como tratamiento auxiliar para las convulsiones mioclónicas, así como para las parciales y tónico-clónicas generalizadas. El *lorazepam* (v. pág. 114) tiene una semivida más breve, pero permanece en el cerebro durante más tiempo que el *diazepam*. Este último se halla disponible por vía rectal para prevenir o reducir las convulsiones tónico-clónicas generalizadas prolongadas o repetidas. Otras benzodiazepinas pueden utilizarse en el tratamiento de diversas clases de epilepsia, pero sólo debe considerarse su uso cuando han fracasado los intentos con la mayoría de fármacos, en monoterapia o combinados.

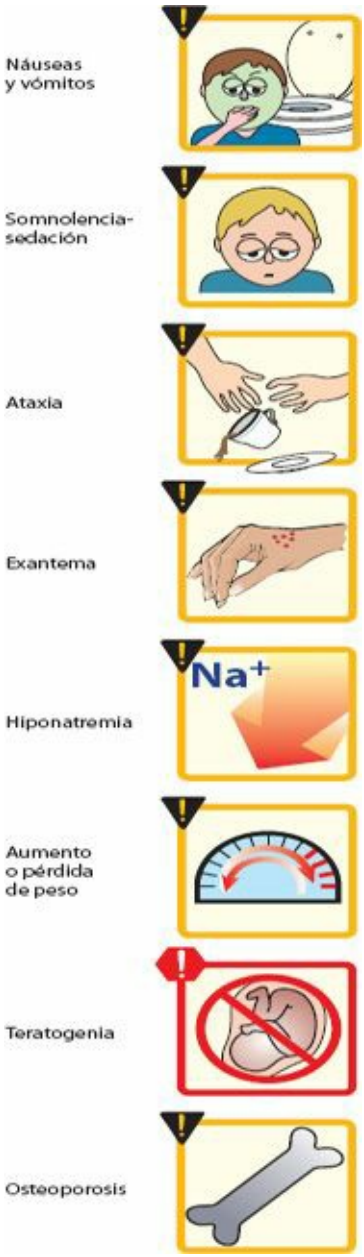


Figura 15.6
Efectos adversos importantes de los anticonvulsivos.

B. Carbamazepina

La *carbamazepina* reduce la propagación de los impulsos anormales en el cerebro mediante el bloqueo de los canales de sodio y, por lo tanto, inhibe la producción de potenciales de acción repetidos en el foco epileptógeno, e impide su propagación. La *carbamazepina* es eficaz para el tratamiento de las convulsiones parciales y tónico-clónicas generalizadas. También se usa en la neuralgia del trigémino y en el trastorno bipolar. Después de su administración por v.o., se absorbe lenta e irregular-mente, con diferencias de un genérico a otro y grandes variaciones en las concentraciones séricas del fármaco. Induce su propio metabolismo y posee un metabolito activo. La *carbamazepina* es un sustrato para la enzima CYP3A4, y en cambio es metabolizada menos por CYP1A2 y CYP2C8. El metabolito epóxido representa el 25% de la dosis, es activo y puede ser anulado por fármacos que inhiben la UDP glucuronosiltransferasa (UGT), con acción tóxica (fig. 15.7). La *carbamazepina* es un inductor de las familias de isoenzimas CYP1A2, CYP2C, CYP3A y UGT, que pueden aumentar la eliminación y reducir la eficacia de los fármacos metabolizados por dichas enzimas. Los individuos de edad avanzada no toleran tan bien la *carbamazepina* como otros

anticonvulsivos. Algunos pacientes, especial-mente los ancianos, pueden presentar hiponatremia, que obliga a un cambio de tratamiento. El metabolito 10,11-epóxido se ha implicado en el desarrollo de discrasias sanguíneas. Al comienzo del tratamiento puede aparecer un exantema característico, que no necesariamente implica el cambio de tratamiento. La *carbamazepina* no debe prescribirse para las ausencias, ya que puede incrementarlas.

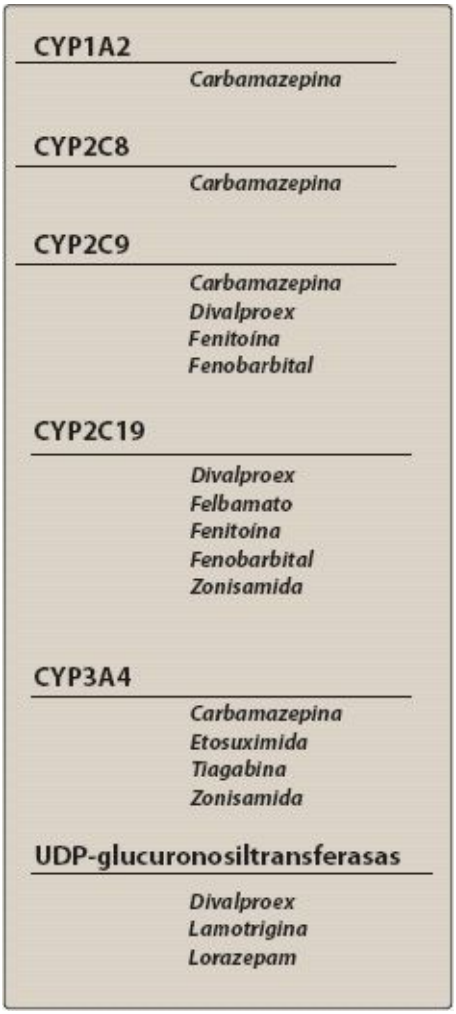


Figura 15.7
Metabolismo de los antiepilépticos.

C. Etosuximida

L a *etosuximida* reduce la propagación de la actividad eléctrica anormal en el cerebro, probablemente por inhibición de los canales de calcio de tipo T. Sólo es eficaz para el tratamiento de las ausencias primarias generalizadas (v. fig. 15.5). El uso de la *etosuximida* es limitado a causa de su estrecho campo de acción.

D. Felbamato

E l *felbamato* posee un amplio espectro de acción anticonvulsiva. Se han propuesto múltiples mecanismos de acción del fármaco: *1*) bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje; *2*) competencia con el lugar de unión coagonista de la glicina en el receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA); *3*) bloqueo de los canales de calcio, y *4*) potenciación de las acciones del GABA. Es un inhibidor de los fármacos metabolizados por la enzima CYP2C19 y por β-oxidación (v. fig. 15.7). Induce los fármacos metabolizados por CYP3A4. Su empleo se limita a las epilepsias rebeldes (particularmente el síndrome de Lennox-Gastaut) por los riesgos de anemia aplásica (en

cerca de 1:4.000) y la posibilidad de insuficiencia hepática.

E. Gabapentina

La *gabapentina* es un análogo del GABA. Sin embargo, no actúa a nivel de los receptores del GABA ni refuerza las acciones de este neurotransmisor, y tampoco se convierte en GABA. Se desconoce su mecanismo exacto de acción. La *gabapentina* está autorizada como tratamiento coadyuvante en las convulsiones parciales y en la neuralgia postherpética. Sus características farmacocinéticas son de tipo no lineal, dado que su captura intestinal (v. pág. 14) se produce mediante un sistema de transporte saturable. La *gabapentina* no se une a las proteínas plasmáticas y se excreta sin cambios por la orina; en los trastornos renales deben reducirse las dosis. Es un fármaco bien tolerado por los ancianos con convulsiones parciales, porque sus efectos adversos son relativamente leves; es una buena opción, dada la escasez o ausencia de interacciones farmacocinéticas farmacológicas.

F. Lacosamida

La *lacosamida* afecta *in vitro* los canales de sodio controlados por volta-je, de lo que resulta la estabilización de membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición del disparo neuronal repetitivo. La *lacosamida* se une a la proteína 2 de respuesta a colapsina (CRMP-2), una fosfoproteína que se expresa principalmente en el sistema nervioso e interviene en la diferenciación neuronal y el control de las proyecciones axónicas. Se desconoce el cometido de la unión a CRMP-2 en el control de las convulsiones. La *lacosamida* está aprobada para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones parciales. En ensayos clínicos, el fármaco causó euforia similar a la producida por *alprazolam*, y se etiqueta como un medicamento controlado (programa V). Está disponible en formulación inyectable. Los sucesos adversos más comunes que limitan el tratamiento incluyen mareo, cefalea y fatiga.

G. Lamotrigina

La *lamotrigina* bloquea los canales de sodio y los canales de calcio dependientes de un alto voltaje. Es eficaz en una amplia gama de trastornos convulsivos, como las convulsiones parciales, las convulsiones generalizadas, las convulsiones de ausencias típicas y el síndrome de Lennox-Gastaut. También se ha aprobado su uso en el trastorno bipolar. Se metaboliza principalmente a N-2 glucurónido a través de la vía UGT. La semivida de la *lamotrigina* (24-35 h) disminuye por la acción de los fármacos inductores enzimáticos (p. ej., *carbamazepina* y *fenitoína*), y aumenta en más de un 50% con la adición de *valproato*. Las dosis de *lamotrigina* deben reducirse cuando se añade *valproato* al tratamiento, a menos que la adición de este último sea en pequeñas dosis para reforzar la concentración sérica de *lamotrigina*. Se ha descrito la aparición de un exantema tras un ajuste rápido de las dosis y una vez alcanzadas concentraciones séricas elevadas de *lamotrigina*; en algunos pacientes este exantema puede progresar hasta ocasionar una reacción grave, potencialmente letal. Se ha observado también una buena tolerancia a la *lamotrigina* en los individuos de edad avanzada con convulsiones parciales, debido a que sus efectos adversos son relativamente leves cuando se ajustan las dosis lentamente.

H. Levetiracetam

El *levetiracetam* está autorizado en adultos y niños para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones de inicio parcial, las convulsiones mioclónicas y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Se desconoce el mecanismo exacto de la acción anticonvulsiva. El fármaco presenta una alta afinidad por una proteína de la vesícula sináptica, la SV2A. En el ratón ejerce una potente

acción anticonvulsiva. El *levetiracetam* se absorbe bien por v.o., y se excreta por la orina, en su mayor parte sin modificar (66%). No interactúa con los sistemas de metabolismo por CYP o UGT. Los efectos adversos más comunes consisten en mareos, trastornos del sueño, cefalea y astenia.

I. Oxcarbazepina

La *oxcarbazepina* es un profármaco que se reduce con rapidez al metabolito 10-monohidroxi (MHD) responsable de su actividad anticonvulsiva. El MHD bloquea los canales de sodio, lo cual impide la propagación de la descarga anormal. Se piensa que también modula canales de calcio. Está aprobado para su uso en adultos y niños con convulsiones de inicio parcial. La *oxcarbazepina* es un inductor menos potente de CYP3A4 y UGT que la *carbamazepina.* El perfil de efectos adversos es similar al de otros antiepilépticos. Puede causar náusea, vómito, cefalea y alteraciones visuales.

J. Fenobarbital

El *fenobarbital* fue sintetizado en 1902 y comercializado por la firma Bayer en 1912. Su mecanismo principal de acción es el refuerzo de los efectos inhibidores de las neuronas mediadas por GABA (v. pág. 113). El uso principal del *fenobarbital* en la epilepsia se centra en el tratamiento del estado epiléptico.

K. Fenitoína y fosfenitoína

La *fenitoína* bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje gracias a la unión selectiva con el canal en estado inactivo y al enlentecimiento de su ritmo de recuperación. En concentraciones muy elevadas, la *fenitoína* puede bloquear los canales de calcio dependientes de voltaje e interferir en la liberación de neurotransmisores monoaminérgicos. La *fenitoína* es eficaz para el tratamiento de las convulsiones parciales y de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, así como del estado epiléptico (v. fig. 15.5). El fármaco se une en un 90% a la albúmina plasmática. La *fenitoína* es un inductor de los fármacos metabolizados por las familias enzimáticas CYP2C y CYP3A y por el sistema UGT. Presenta un metabolismo enzimático saturable a bajas concentraciones séricas, de modo que el conocimiento de la farmacocinética de orden cero y de los parámetros poblacionales es importante para el ajuste de las dosis. Pequeños aumentos de la dosis diaria pueden ocasionar grandes aumentos en las concentraciones plasmáticas, con aparición de toxicidad (fig. 15.8). Produce depresión del SNC, especialmente en el cerebelo y en el sistema vestibular, con nistagmo y ataxia. Los ancianos son muy susceptibles a este efecto. La hiperplasia gingival puede hacer que las encías crezcan sobre los dientes (fig. 15.9). A largo plazo puede conducir al desarrollo de neuropatías periféricas y osteoporosis. A pesar de esto, la *fenitoína* es el medicamento más utilizado en el tratamiento para la epilepsia debido a su bajo costo por tableta.

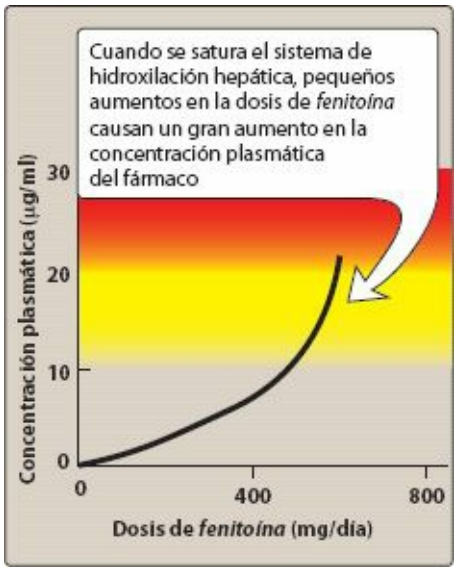


Figura 15.8
Efecto no lineal de las dosis de *fenitoína* sobre las concentraciones plasmáticas del fármaco.

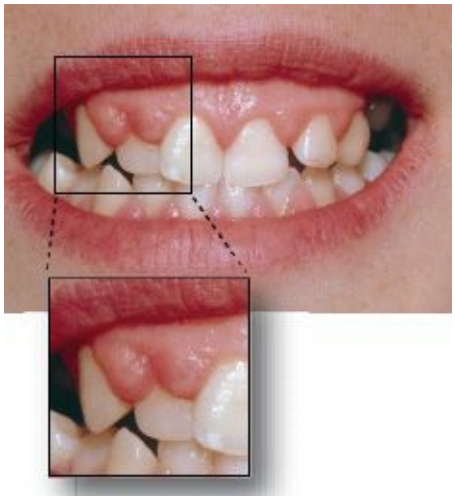


Figura 15.9
Hiperplasia gingival en un paciente tratado con fenitoína.

La *fosfenitoína* es un profármaco que se convierte rápidamente en *fenitoína* en la sangre, proporcionando así en unos minutos unos niveles sanguíneos elevados de ésta. La *fosfenitoína* puede administrarse también por vía intramuscular (i.m.). La *fenitoína sódica* nunca debe inyectarse por vía i.m., porque puede causar lesiones y necrosis hísticas. La *fosfenitoína* es el fármaco de elección estándar para la administración i.v. e i.m. Debido a las similitudes fonéticas y de aspecto entre la *fenitoína sódica* y la *fosfenitoína*, hay riesgo de que se produzcan errores de prescripción.

L. Pregabalina

La *pregabalina* se une al lugar α_2-δ en el SNC, una subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes de voltaje, donde inhibe la liberación de los neurotransmisores excitadores. Se desconoce el papel exacto que esta inhibición desempeña en el tratamiento, pero el fármaco posee efectos constatados sobre las convulsiones de comienzo parcial, el dolor por neuropatía periférica diabética, la neuralgia posherpética y la fibromialgia. La *pregabalina* se elimina en más del 90% por vía renal, sin indicios de que intervenga el sistema CYP. Puede producir somnolencia, visión borrosa, aumento de peso y edemas periféricos.

M. Rufinamida

La *rufinamida* actúa *in vitro* en los canales de sodio. Está aprobada para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones en el síndrome de Lennox-Gastaut en niños mayores de 4 años y en adultos. Es un inhibidor débil de la CYP2E1 y un inductor débil de las enzimas CYP3A4. El alimento eleva la absorción y las concentraciones séricas máximas. Las concentraciones séricas de *rufinamida* son afectadas por otros anticonvulsivos. Es inducida por *carbamazepina* y *fenitoína* e inhibida cuando se administra con *valproato.* Debe indicarse a las mujeres que usan anticonceptivos orales que ésos podrían no ser eficaces si se usan de modo concurrente con *rufinamida.* Entre los efectos adversos se incluyen el potencial de acortamiento de los intervalos QT. Los pacientes con síndrome de QT corto familiar no deben tratarse con *rufinamida.*

N. Tiagabina

La *tiagabina* bloquea la captura de GABA en las neuronas presinápticas, y esto permite el aumento de GABA disponible para unirse a los receptores; se cree que el GABA aumenta la actividad inhibidora. La *tiagabina* es eficaz para reducir el número de convulsiones en los pacientes con epilepsia de comienzo parcial. Su unión a la albúmina y a la glucoproteína ácida α_1 es superior al 95%, y su metabolismo se realiza principalmente a través de la familia enzimática CYP3A. Los efectos adversos consisten en astenia, mareos y trastornos digestivos. En los controles de farmacovigilancia se han registrado algunos casos de aparición de convulsiones en pacientes que no sufrían epilepsia cuando se utilizó el fármaco. La *tiagabina* no está autorizada para otras indicaciones.

O. Topiramato

E l *topiramato* posee diversas acciones que contribuyen a su amplio espectro de actividad anticonvulsiva. Bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje, y se ha observado también que aumenta la frecuencia de apertura de los canales de cloro mediante la unión al receptor $GABA_A$. Las corrientes de calcio de alto voltaje (tipo L) disminuyen con el *topiramato.* Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica y puede actuar en los lugares del glutamato (NMDA). El *topiramato* es eficaz en las epilepsias parciales y primarias generalizadas, y se ha autorizado su uso para estas indicaciones. También está aprobado para el tratamiento de la migraña. El *topiramato* se elimina en gran medida por la orina, pero también posee metabolitos inactivos. Inhibe a CYP2C19 y es inducido por la *fenitoína* y la *carbamazepina.* Se ha descrito que la *lamotrigina* aumenta la concentración de *topiramato.* La coadministración de *topiramato* reduce el etinilestradiol. Los efectos adversos consisten en somnolencia, adelgazamiento y parestesias; se ha descrito una mayor incidencia de cálculos renales en comparación con la población no tratada con este fármaco. También se ha observado la aparición de glaucoma, oligohidrosis e hipertermia. Esto último guarda relación específicamente con la actividad de inhibición de la anhidrasa carbónica.

P. Valproato y valproato semisódico

El *valproato semisódico* es una combinación de *valproato sódico* y *ácido valproico* que se reduce a *valproato* en el tracto gastrointestinal. Se desarrolló para mejorar la tolerancia digestiva del *ácido valproico.* Todas las sales disponibles tienen una eficacia equivalente (*ácido valproico* y *valproato sódico*). En el mercado hay disponibles productos comerciales con múltiples sales, formas de dosificación y preparados de liberación prolongada. Por lo tanto, existe un elevado riesgo de que se produzcan errores asociados a los fármacos y es esencial estar familiarizado con todos los preparados. Se han propuesto diferentes mecanismos de acción: bloqueo de los canales de sodio,

bloqueo de la GABA transaminasa y efecto a nivel de los canales de calcio de tipo T. Estos múltiples mecanismos proporcionan un amplio espectro de acción contra las convulsiones. El *valproato* es eficaz para el tratamiento de la epilepsia parcial y generalizada primaria; inhibe el metabolismo de los sistemas enzimáticos CYP2C9, UGT y epóxido hidrolasa (v. fig.15.7). Se fija a la albúmina (más del 90%), y esto puede producir inter-acciones significativas con otros fármacos que se unen de forma importante a las proteínas. En raras ocasiones puede ocasionar toxicidad hepática y aumento plasmático de las enzimas hepáticas, cuyo nivel debe controlarse con frecuencia. Es un fármaco teratógeno, de modo que no debe administrarse a embarazadas por la posibilidad de que aparezcan malformaciones congénitas (v. fig. 15.10), como defectos del tubo neural.

Q. Vigabatrina

La *vigabatrina* actúa como inhibidor irreversible del ácido γ-aminobutírico transaminasa (GABA-T). La GABA-T es la enzima responsable del metabolismo del GABA. La *vigabatrina* conlleva efectos adversos que dan por resultado pérdida del campo visual que va de leve a grave en 30% de los pacientes o más. La *vigabatrina* sólo está disponible en farmacias que participan en el programa SHARE (1-888-45-SHARE). Los médicos deben registrarse en SHARE para poder prescribir *vigabatrina.*

R. Zonisamida

La *zonisamida* es un derivado sulfamídico con un amplio espectro de acción. El compuesto ejerce múltiples efectos sobre los sistemas neuronales que pueden intervenir en la generación de las convulsiones, es decir, el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje y el bloqueo de las corrientes de calcio de tipo T. Su actividad anhidrasa carbónica es limitada. Hay que revisar su reactividad cruzada con otras sulfamidas y controlar su uso en los pacientes con procesos alérgicos. L a *zonisamida* está aprobada para su administración a los pacientes con epilepsia parcial. Es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 y puede verse afectada en menor grado por la acción de las enzimas CYP3A5 y CYP2C19. Además de los efectos adversos típicos sobre el SNC, la *zonisamida* puede ocasionar cálculos renales. Se ha descrito oligohidrosis, por lo cual hay que controlar el aumento de la temperatura corporal y la disminución de la secreción de sudor.

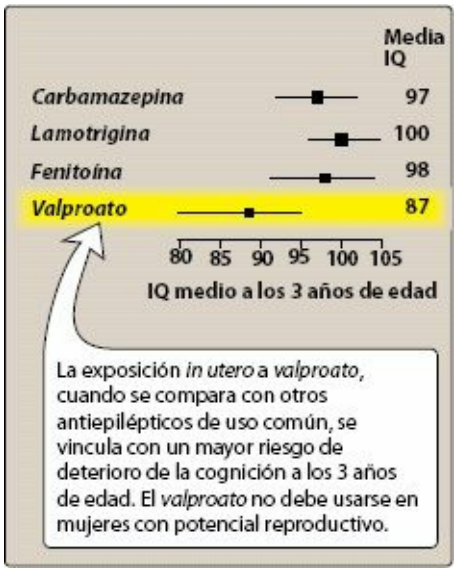


Figura 15.10
Funcionamiento cognitivo a los 3 años de edad luego de la exposición fetal a dosis altas de

antiepilépticos. Las medias (cuadrados negros) e intervalos de confianza al 95% corresponden al IQ de los niños en función de los antiepilépticos.



Figura 15.11
Estimulación del nervio vago. **A.** Localización del estimulador implantado. **B.** Tamaño del dispositivo.

VI. ESTIMULACIÓN DEL NERVIO VAGO

La estimulación del nervio vago requiere el implante quirúrgico de un pequeño generador de pulsos, con una batería y un cable para el estímulo (fig. 15.11). Se implanta el dispositivo y los cables del electrodo se colocan en torno al nervio vago. Este dispositivo terapéutico se aprobó en 1997 y también está autorizado para el tratamiento de la depresión. Se desconoce el mecanismo de acción, pues debido a su difusa intervención en los circuitos neuronales existen múltiples mecanismos en virtud de los cuales puede ejercer sus efectos sobre el control de las convulsiones. La estimulación del nervio vago ha sido eficaz en el tratamiento de las convulsiones de comienzo parcial, y en algunos casos ha permitido reducir el tratamiento farmacológico. Es una alternativa para los casos resistentes a múltiples fármacos, o bien para los que son sensibles a los numerosos efectos adversos de los anticonvulsivos o que tienen dificultad para cumplir las pautas de tratamiento. La estimulación del

nervio vago es un procedimiento cruento y su coste es elevado.

VII. ESTIMULACIÓN ENCEFÁLICA PROFUNDA

En la estimulación encefálica profunda (EEP) se utiliza un dispositivo parecido a un marcapasos para aplicar estimulación eléctrica dirigida al núcleo anterior del tálamo. Este tratamiento está aprobado por la FDA con condiciones para el tratamiento coadyuvante de las convulsiones de inicio parcial en adultos con epilepsia refractaria al tratamiento médico. La EEP también está aprobada por la FDA para la enfermedad de Parkinson avanzada y el temblor esencial.

VIII. EPILEPSIA EN EL EMBARAZO

Las mujeres con epilepsia se hallan a menudo muy preocupadas por el embarazo y por la acción de los medicamentos sobre el desarrollo del feto. La planificación es el componente más importante. Antes del embarazo, todas las mujeres deben recibir altas dosis de ácido fólico. Hay que evitar el *valproato semisódico*, el ácido valproico y los barbitúricos. Cuando sea posible, antes del embarazo se cambiarán por otros fármacos. Cuando estén controladas las convulsiones se reducirá la medicación de mantenimiento, si es posible, a la dosis más baja que posibilite el control. Si no se consigue controlar las convulsiones, se ajustarán las medicaciones y las dosis. La frecuencia y la intensidad de las convulsiones pueden cambiar durante el embarazo, razón por la que el obstetra y el neurólogo deben controlar regularmente a la paciente. Todas las mujeres con epilepsia deben estar registradas en el AED (*Antiepileptic Drug*) *Pregnancy Registry*.

La figura 15.12 resume los fármacos antiepilépticos.

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS Y COMENTARIOS
Carbamazepina	Bloquea canales de Na^+	Hiponatremia, somnolencia, fatiga, mareo, visión borrosa. El uso del fármaco también se ha relacionado con síndrome de Stevens-Johnson. Discrasias sanguíneas: neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemias.
Divalproex	Múltiples mecanismos de acción	Aumento de peso, propensión a las equimosis, náuseas, temblor, alopecia, malestar gastrointestinal, lesión hepática, alopecia, sedación. Se han observado insuficiencia hepática, pancreatitis y efectos teratógenos. Espectro amplio de actividad anticonvulsiva.
Etosuximida	Bloquea canales de Ca^{2+}	Somnolencia, hiperactividad, náuseas, sedación, malestar gastrointestinal, aumento de peso, letargo, LES, exantema. Pueden ocurrir discrasias sanguíneas; deben realizarse biometrías hemáticas periódicas. La suspensión abrupta del fármaco puede causar convulsiones.
Felbamato	Múltiples mecanismos de acción	Insomnio, mareo, cefalea, ataxia, aumento de peso, irritabilidad. Anemia aplásica e insuficiencia hepática. Amplio espectro de actividad anticonvulsiva. El paciente debe firmar un consentimiento informado al recibir el medicamento.
Fenitoína	Bloquea canales de Na^+	Hiperplasia gingival, confusión, verborrea, visión doble, ataxia, sedación, mareo e hirsutismo. Síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente letal. No recomendada para uso crónico. Tratamiento primario del estado epiléptico (fosfenitoína).
Gabapentina	Desconocido	Somnolencia, mareo, ataxia, aumento de peso y diarrea leves. Pocas interacciones medicamentosas. Eliminación renal de 100%.
Lacosamida	Múltiples mecanismos de acción	Mareo, fatiga, cefalea. Pocas interacciones medicamentosas; categoría V.
Lamotrigina	Múltiples mecanismos de acción	Náuseas, somnolencia, mareo, cefalea, diplopía. Exantema (síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente letal). Amplio espectro de actividad anticonvulsiva.
Levetiracetam	Múltiples mecanismos de acción	Sedación, mareo, cefalea, anorexia, fatiga, infecciones y síntomas conductuales. Pocas interacciones medicamentosas. Amplio espectro de actividad anticonvulsiva.
Oxcarbazepina	Bloquea canales de Na^+	Náuseas, exantema, hiponatremia, cefalea, sedación, mareo, vértigo, ataxia, diplopía.
Pregabalina	Múltiples mecanismos de acción	Aumento de peso, somnolencia, mareo, cefalea, diplopía y ataxia. Eliminación renal del 100%.
Rufinamida	Desconocido	Acortamiento del intervalo QT. Múltiples interacciones medicamentosas.
Tiagabina	Receptor de GABA	Sedación, aumento de peso, fatiga, cefalea, temblor, mareo y anorexia. Múltiples interacciones medicamentosas.
Topiramato	Múltiples mecanismos de acción	Parestesias, pérdida de peso, nerviosismo, depresión, anorexia, ansiedad, temblor, síntomas cognitivos, cefalea y oligohidrosis. Pocas interacciones medicamentosas. Amplio espectro de actividad anticonvulsiva.
Vigabatrina	Unión irreversible de GABA-T	Pérdida visual, anemia, somnolencia, fatiga, neuropatía periférica, aumento de peso. Sólo disponible en farmacias SHARE.
Zonisamida	Múltiples mecanismos de acción	Náuseas, anorexia, ataxia, confusión, dificultad para concentrarse, sedación, parestesias, oligohidrosis. Amplio espectro de actividad anticonvulsiva.

Figura 15.12
Resumen de los antiepilépticos. GABA, ácido γ-aminobutírico; LES, lupus eritematoso sistémico.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

15.1 Se realiza un estudio neurológico a un niño de 9 años que presenta episodios de confusión. Durante el año anterior el niño sufrió crisis de palidez facial y falta de respuesta a las preguntas. Los episodios duran varios minutos antes de que se recupere. ¿Cuál de los siguientes tipos de crisis se ajusta más adecuadamente a las que presenta el paciente?

A. Parciales simples.

B. Parciales complejas.

C. Tónico-clónicas.

D. Ausencia.

E. Mioclónicas.

Respuesta correcta = B. El paciente presenta episodios de convulsiones parciales complejas. Estas convulsiones alteran la conciencia y pueden ocurrir a cualquier edad. Es típico que la mirada fija se acompañe de un trastorno de la conciencia y de la memo-ria. Al efectuar una pregunta al paciente, quizás responda de un modo inapropiado o ininteligible. La mayoría de las convulsiones parciales complejas se asocian con movimientos automáticos de la boca y la cara (movimientos de chasquidos de labios, masticación, degustación y deglución), de las extremidades superiores (movimientos torpes, de recogida, golpeteo o

asimiento), de la fonación (gruñidos o repetición de palabras o frases) o con actos más complejos (como andar o mezclar todos los alimentos en un tazón), aunque puede haber signos sutiles de lateralización (como una sonrisa asimétrica).

15.2 ¿Cuál de los siguientes tratamientos sería apropiado para el paciente descrito en la pregunta anterior?

A. Etosuximida.
B. Carbamazepina.
C. Diazepam.
D. Carbamazepina más primidona.
E. Esperar y ver.

Respuesta correcta = B. El paciente ha sufrido muchas convulsiones y el riesgo de no iniciar un tratamiento farmacológico sería apreciablemente mayor que el de tratarlas. Como el niño presenta una alteración de la conciencia durante la convulsión, existe el riesgo de que se lesione durante una crisis. La monoterapia con agentes primarios es preferible en la mayoría de los casos. Las ventajas de la monoterapia son la menor frecuencia de los efectos adversos, la ausencia de interacciones con otros fármacos antiepilépticos, el menor coste y un mayor cumplimiento de la prescripción. La etosuximida y el diazepam no están indicados para las convulsiones parciales complejas.

15.3 El paciente descrito en la pregunta 15.1 fue tratado durante 6 meses con carbamazepina, pero recientemente ha sufrido convulsiones irruptivas más frecuentes. Se está considerando la adición de un segundo fármaco a la pauta anticonvulsiva. ¿Cuál de los siguientes se asociaría con una probabilidad menor de presentar una interacción farmacocinética con la carbamazepina?

A. Topiramato.
B. Tiagabina.
C. Levetiracetam.
D. Lamotrigina.
E. Zonisamida.

Respuesta correcta = C. De los fármacos enumerados, todos ellos aprobados como tratamiento coadyuvante para las convulsiones parciales complejas rebeldes, sólo el levetiracetam tiene una influencia nula en la farmacocinética de otros antiepilépticos, y sus propiedades farmacocinéticas no se ven alteradas significativamente por la acción de otros medicamentos. Aunque es muy importante revisar las interacciones farmacológicas, podría añadirse cualquiera de los fármacos citados, según la estrategia a seguir y las características del paciente. Quizá sea preferible suspender la carbamazepina y prescribir lamotrigina, si hay posibilidad de que el paciente presente una epilepsia generalizada primaria, dado que en la pregunta 15.1 no se da información de ningún reporte electroencefalográfico (EEG). El tratamiento de la epilepsia es complejo; el diagnóstico se basa en la historia y puede ser necesario revalorarlo cuando fracasa el tratamiento farmacológico o aumentan las convulsiones.

Insuficiencia cardíaca 16

I. VISIÓN DE CONJUNTO

La insuficiencia cardíaca (IC) es un trastorno complejo y progresivo que se caracteriza porque el corazón es incapaz de bombear la cantidad suficiente de sangre para satisfacer las necesidades del organismo. Sus síntomas cardinales consisten en disnea, fatiga y retención hídrica. Se debe a una disminución de la capacidad del corazón para llenarse de sangre y/o eyectarla de un modo suficiente. Se acompaña a menudo de un aumento anormal del volumen sanguíneo y del líquido intersticial, de ahí el calificativo de IC «congestiva», que significa que entre los síntomas se encuentran la disnea por congestión pulmonar en la IC izquierda y los edemas periféricos en la IC derecha. Las causas subyacentes de la IC comprenden la cardiopatía arterioesclerótica, el infarto de miocardio, la cardiopatía hipertensiva, la cardiopatía valvular, la miocardiopatía dilatada y las cardiopatías congénitas. La disfunción sistólica izquierda secundaria a una arteriopatía coronaria es la causa más frecuente de IC, ya que comprende alrededor del 70% de los casos. El número de pacientes diagnosticados de IC va en aumento porque cada vez hay más individuos que sobreviven a un infarto agudo de miocardio.

A. Participación de los mecanismos fisiológicos compensadores en la progresión de la IC

La activación crónica del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona se asocia con el remodelado del tejido cardíaco, con pérdida de miocitos, hipertrofia y fibrosis. La geometría del corazón se vuelve menos elíptica y más esférica, interfiriendo en su capacidad para funcionar eficientemente como una bomba. Este hecho da lugar a una activación neurohumoral sobreañadida y crea un círculo vicioso que, si no se trata, conduce a la muerte.

B. Objetivos de la intervención farmacológica en la IC

Los objetivos consisten en aliviar los síntomas, que hacen más lenta la progresión de la enfermedad y mejorar la sobrevivencia. Para ello se dispone de seis clases de fármacos cuya eficacia está demostrada: *1)* inhibidores del sistema renina-angiotensina; *2)* antagonistas β adrenérgicos; *3)* diuréticos; *4)* cardiotónicos; *5)* vasodilatadores directos, y *6)* antagonistas de la aldosterona (fig. 16.1). Según la gravedad de la IC y los factores individuales del paciente, se administran uno o más de estos fármacos. Los efectos benéficos de la intervención farmacológica consisten en reducir la carga sobre elmiocardio y el volumen del líquido extracelular, mejorar la contractilidad cardíaca y enlentecer el ritmo del remodelado cardíaco. El conocimiento de la fisiología de la contracción del miocardio es esencial para comprender las respuestas compensadoras provocadas por el corazón insuficiente, así como las acciones de los fármacos que se emplean para tratar la IC.



Figura 16.1
Resumen de los fármacos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca. IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Resumen de los fármacos utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca.

II. FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

El miocardio, al igual que el músculo liso y el músculo esquelético, responde a los estímulos con una despolarización de la membrana, seguida de un acortamiento de las proteínas contráctiles y, finalmente, de una relajación y regresar al estado de reposo. Sin embargo, a diferencia del músculo esquelético, cuyas contracciones son graduales según el número de células musculares estimuladas, las células del miocardio están interconectadas en grupos que responden al estímulo como una unidad y se contraen todas aunque sólo se haya estimulado una célula.

A. Potencial de acción

Las células del músculo cardíaco son excitables eléctricamente. Sin embargo, a diferencia de otras

células musculares y de las células nerviosas, las del miocardio muestran un ritmo intrínseco espontáneo generado por células «marcapasos» especializadas que se localizan en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular. Las células cardíacas tienen además un potencial de acción muy prolongado, que puede dividirse en cinco fases (0-4). En la figura 16.2 se indican los principales iones que contribuyen a la despolarización y repolarización de las células cardíacas. Estos iones atraviesan los canales situados en la membrana del sarcolema, originando una corriente. Los canales se abren y se cierran en diferentes momentos durante el potencial de acción. Algunos de estos canales responden principalmente a cambios en la concentración iónica, mientras que otros son sensibles al trifosfato de adenosina (ATP) o al voltaje de la membrana.

B. Contracción cardíaca

El mecanismo contráctil es esencialmente el mismo en la célula miocárdica y en el músculo estriado. La fuerza de contracción del músculo cardíaco está directamente relacionada con la concentración de calcio libre (no unido) citosólico. Las sustancias que aumenten estos niveles de calcio (o que aumenten la sensibilidad al calcio en el mecanismo contráctil), aumentan la fuerza de la contracción (efecto inótropo). [Nota: las sustancias cardiotónicas aumentan la contractilidad del corazón al modificar directa o indirectamente los mecanismos que controlan la concentración intracelular de calcio.]

1. **Fuentes del calcio libre intracelular:** El calcio proviene de varias fuentes. La primera es el exterior de la célula, donde la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje provoca un aumento inmediato del calcio libre citosólico. El calcio puede penetrar también por inter-cambio con el sodio. El calcio es liberado además a partir del retículo sarcoplasmático y de las mitocondrias, lo que aumentan también el nivel de calcio citosólico (fig. 16.3).

2. **Expulsión del calcio libre citosólico:** Si los niveles de calcio libre citosólico permanecieran elevados, el músculo cardíaco se encontraría en un estado de contracción permanente, es decir, no periódica. Los mecanismos de expulsión tienen dos alternativas.

   a. **Intercambio sodio-calcio:** El calcio se elimina por una reacción de intercambio reversible sodio-calcio a través de la membrana celular (v. fig. 16.3). Esta interacción en el movimiento de los iones de calcio y sodio es significativa, ya que los cambios en el sodio intracelular pueden influir en los niveles intracelulares de calcio.

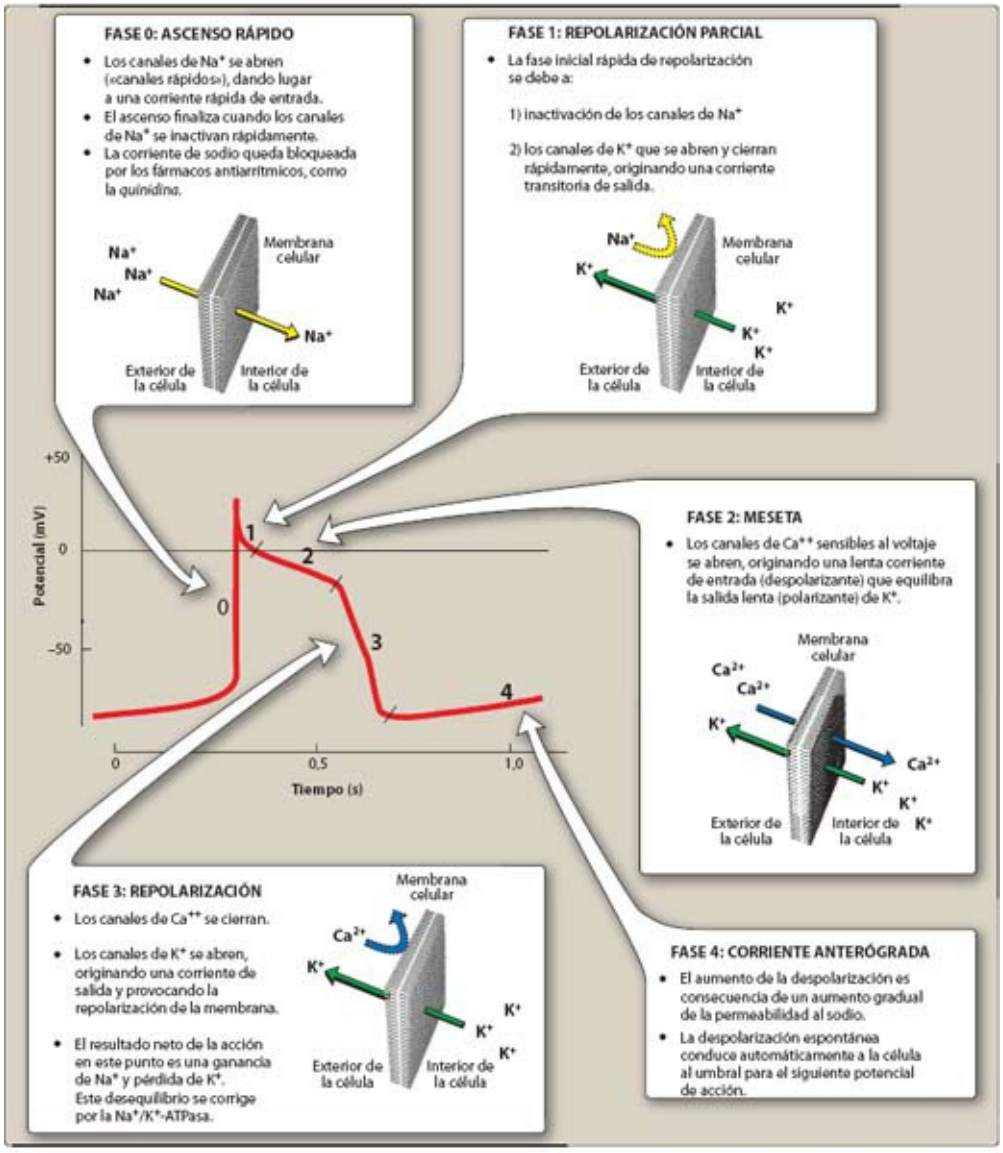


Figura 16.2
Potencial de acción de una fibra de Purkinje. ATPasa, adenosín-trifosfatasa.

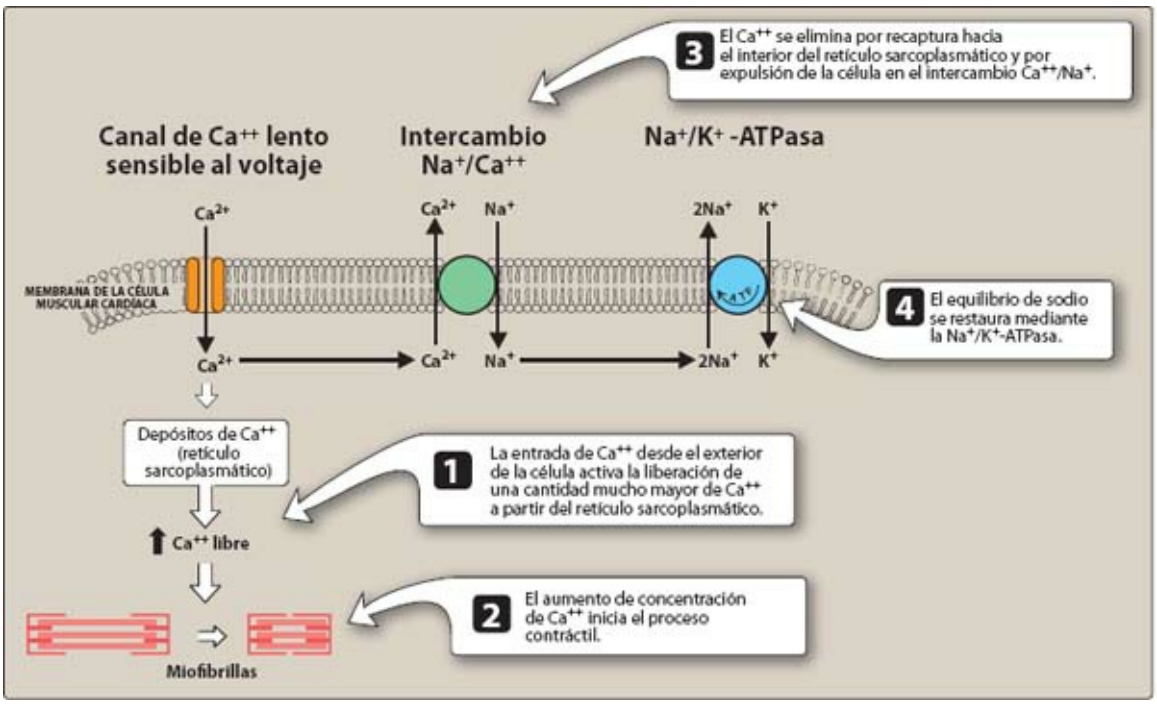


Figura 16.3
Movimientos iónicos durante la contracción del músculo cardíaco. ATPasa, adenosín-trifosfatasa.

b. Captación de calcio por el retículo sarcoplasmático y las mitocondrias: El calcio también es captado de nuevo por el retículo sarcoplasmático y las mitocondrias. Más del 99% del calcio intracelular está localizado en estos organelos, y un pequeño desplazamiento del equilibrio entre el calcio de estos depósitos y el calcio libre puede conducir a grandes cambios en la concentración de calcio libre citosólico.

C. Respuestas fisiológicas compensadoras en la IC

En la insuficiencia cardíaca, el corazón pone en marcha tres mecanismos compensadores principales para mejorar el gasto cardíaco (fig. 16.4). Aunque estas alteraciones de la función son beneficiosas inicialmente, a la larga deterioran aún más la función cardíaca.

1. **Aumento de la actividad simpática:** Los barorreceptores captan una disminución de la presión arterial y activan el sistema nervioso simpático, que estimula los receptores β adrenérgicos adrenergicos cardíacos provocando un aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza contráctil del miocardio (v. fig. 16.4). Además, la vasoconstricción (mediada por α_1) mejora el retorno venoso y aumenta la precarga cardíaca. Estas respuestas compensadoras aumentan el trabajo cardíaco y, por lo tanto, pueden contribuir a un mayor deterioro de la función de este órgano.

2. **Activación del sistema renina-angiotensina:** La caída del gasto cardíaco disminuye el flujo sanguíneo renal, favoreciendo la liberación de renina y el aumento de la formación de angiotensina II y liberación de aldosterona. Esto da lugar a aumento de la resistencia periférica y a retención de sodio y agua, con aumento de la volemia y de la cantidad de sangre que vuelve al corazón. Si el corazón no es capaz de bombear este volumen complementario de sangre, aumenta la presión venosa y se producen edemas periféricos y pulmonar (v. fig. 16.4). Estas respuestas compensadoras aumentan el trabajo cardíaco y, por lo tanto, pueden contribuir a un mayor descenso de la función cardíaca.

3. **Hipertrofia miocárdica:** El corazón aumenta de tamaño y las cavidades se dilatan y se hacen más globulosas. Inicialmente, el aumento de la distensión del músculo cardíaco refuerza la contracción. Sin embargo, el alargamiento excesivo de las fibras debilita las contracciones y la nueva geometría cardíaca supone la disminución de la capacidad para eyectar sangre. Este tipo de insuficiencia se denomina sistólica y se debe a la incapacidad del ventrículo para bombear con eficacia. Con menos frecuencia, los pacientes con IC pueden presentar una disfunción diastólica, término que se aplica cuando disminuye la capacidad de los ventrículos para relajarse y recibir la sangre a causa de cambios estructurales, como la hipertrofia. El engrosamiento de la pared ventricular y el descenso subsiguiente del volumen ventricular disminuyen la capacidad de los ventrículos para relajarse. Cuando esto ocurre, el ventrículo no se llena adecuadamente y la insuficiencia del gasto cardíaco se denomina IC diastólica, un tipo de IC particularmente común en las mujeres de edad avanzada. La disfunción diastólica, en su forma pura, se caracteriza por signos y síntomas de IC pero con una función normal del ventrículo izquierdo. Sin embargo, en la IC coexisten habitualmente ambas disfunciones, la sistólica y la diastólica.

D. Insuficiencia cardíaca descompensada

Si los mecanismos descritos restauran adecuadamente el gasto cardíaco, se dice que la IC está compensada. La forma en que se produce esta compensación hace aumentar el trabajo cardíaco y

contribuye a un mayor deterioro del rendimiento cardíaco. Si los mecanismos adaptativos fracasan para mantener el gasto cardíaco, la IC se califica de descompensada.

E. Estrategias terapéuticas en la IC

El tratamiento típico de la IC crónica consiste en reducir la actividad física y la cantidad de sodio en la dieta (>1.500 mg/día), tratar los procesos comórbidos y prescribir con buen juicio fármacos diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y cardiotónicos. En la medida de lo posible, hay que evitar los fármacos que pueden precipitar o exacerbar la IC, como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el alcohol, los bloqueadores de los canales de calcio y algunos antiarrítmicos. Los pacientes con IC presentan disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga y edema en las zonas declive.

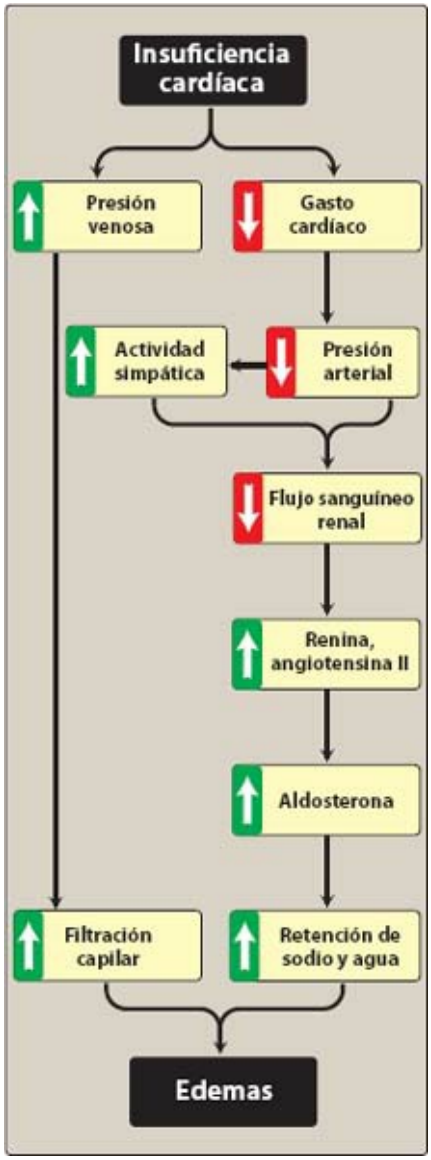


Figura 16.4
Consecuencias cardiovasculares de la insuficiencia cardíaca.

III. INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La IC activa el sistema renina-angiotensina a través de dos mecanismos: *1)* aumento de la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares en las arteriolas aferentes renales, en respuesta al descenso de la presión de perfusión renal como consecuencia de la IC, y *2)* liberación de renina por las células yuxtaglomerulares a causa de la estimulación simpática. La producción de angiotensina II

(un potente vasoconstrictor) y la estimulación subsiguiente de la liberación de aldosterona, que causa retención de sal y agua, generan aumentos de la precarga y poscarga característicos del corazón insuficiente. Además, los niveles elevados de angiotensina II y aldosterona tienen efectos directos perjudiciales sobre el músculo cardíaco al favorecer el remodelado, la fibrosis y los cambios inflamatorios.

A. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son los fármacos de elección en la IC. Éstos anulan la acción de la enzima que disocia la angiotensina I para formar el potente vasoconstrictor angiotensina II (fig. 16.5). Asimismo, disminuyen el ritmo de inactivación de la bradicinina. [Nota: la vasodilatación se produce como resultado de la combinación del efecto de descenso de la vasoconstricción, debido a la reducción de los niveles de angiotensina II y el potente efecto vasodilatador asociado al aumento de bradicinina.] Al reducir los niveles circulantes de angiotensina II, los IECA reducen también la secreción de aldosterona, y esto induce la disminución de la retención de sodio y agua.

1. **Acciones sobre el corazón:** Los IECA disminuyen la resistencia vascular, el tono venoso y la presión sanguínea, aumentando el gasto cardíaco (v. fig. 16.5). Estos fármacos también reducen el aumento de adrenalina y aldosterona mediado por la angiotensina II, que se observa habitualmente en la IC. Los IECA mejoran los signos y síntomas clínicos en los pacientes que también reciben diuréticos tiazídicos o de asa y/o *digoxina*. El uso de IECA en el tratamiento de la IC ha reducido considerablemente tanto la morbilidad como la mortalidad en estos pacientes. La figura 16.6 ilustra, por ejemplo, que el *enalapril*, un IECA, reduce la mortalidad acumulada en los pacientes con IC congestiva. [Nota: la disminución de la mortalidad se debe principalmente a un descenso de las muertes por IC progresiva.] El tratamiento con *enalapril* reduce también las muertes por arritmia, infarto de miocardio e ictus. Se han obtenido datos similares con otros IECA.

2. **Indicaciones:** Los IECA pueden considerarse como una opción de monoterapia en los pacientes con ligera disnea de esfuerzo que no presentan signos o síntomas de sobrecarga volumétrica. Son útiles para mejorar la IC en los pacientes asintomáticos con una fracción de eyección inferior al 35% (disfunción ventricular izquierda). Los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio reciente también se benefician del tratamiento a largo plazo con IECA. El beneficio es máximo en los casos en que la fracción de eyección es más baja. El uso precoz de los IECA está indicado en todas las fases de la insuficiencia ventricular izquierda, con o sin síntomas, y el tratamiento debe iniciarse inmediatamente después de un infarto de miocardio. (V. pág. 234 en relación con el uso de los IECA en el tratamiento de la hipertensión.)

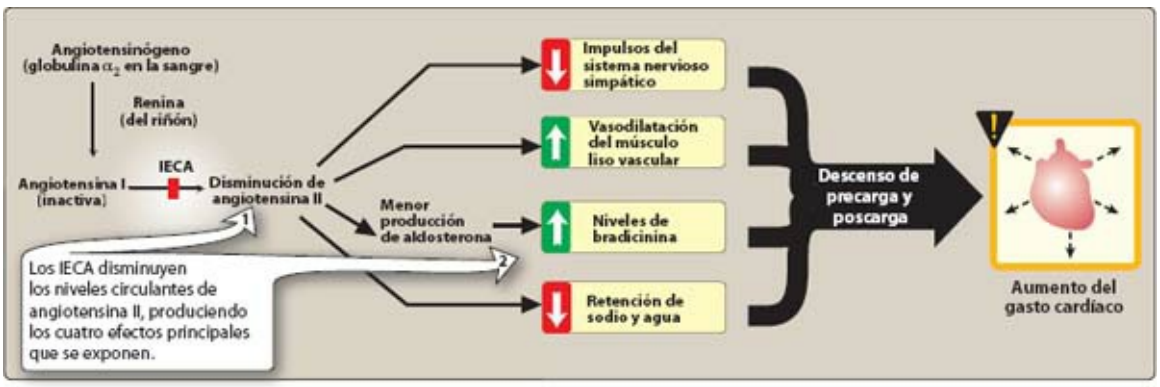


Figura 16.5

Efectos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). [Nota: La menor retención de sodio y agua se debe a dos causas: menor producción y liberación de aldosterona, y disminución de la angiotensina II, que al actuar en el riñón eleva la reabsorción de sodio.]

3. **Farmacocinética:** Todos los IECA se absorben de modo adecuado, pero incompleto, tras su administración por vía oral. La presencia de alimentos puede disminuir la absorción, y por esta razón deben tomarse con el estómago vacío. A excepción del *captopril*, los IECA son profármacos que requieren la activación mediante hidrólisis por las enzimas hepáticas. La eliminación renal de la fracción activa es importante en la mayoría de los IECA, a excepción del *fosinopril*. Las semividas plasmáticas de los compuestos activos varían entre 2 y 12 h, aunque la inhibición de la ECA puede ser mucho más prolongada. Los compuestos de aparición más reciente, como el *ramipril* y el *fosinopril*, requieren sólo una dosis diaria.

4. **Efectos adversos:** Consisten en hipotensión postural, insuficiencia renal, hipopotasemia, angioedema y tos seca persistente. El potencial de los IECA para la hipotensión sintomática requiere un cuidadoso control. Estos fármacos no deben utilizarse en las mujeres embarazadas, ya que son fetotóxicos.

B. Antagonistas de los receptores de la angiotensina

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) son compuestos no peptídicos extremadamente potentes, activos por vía oral, que se unen de forma competitiva al receptor de la angiotensina de tipo 1. El *losartán* es el prototipo de estos fármacos. Los ARA tienen la ventaja de inhibir de un modo más completo la acción de la angiotensina, en comparación con los IECA, que sólo inhiben una enzima responsable de la producción de angiotensina II. Además, los ARA no influyen en los niveles de bradicinina y, aunque sus acciones son similares a las de los IECA, no son terapéuticamente idénticos. A pesar de ello, los ARA pueden sustituir a los IECA en aquellos pacientes que no toleran estos últimos.

1. **Acciones sobre el sistema cardiovascular:** Todos los ARA están autorizados para el tratamiento de la hipertensión debido a su eficacia clínica para reducir la presión arterial así como a la morbilidad y mortalidad asociadas con la hipertensión. Tal como se ha señalado, los ARA se utilizan en la IC para sustituir a los IECA en los pacientes con tos intensa o angioedema.

2. **Farmacocinética:** Todos estos fármacos son activos por vía oral y sólo requieren una dosis diaria. El *losartán*, el primero que se autorizó de este grupo, difiere de los demás porque experimenta un importante metabolismo de primer paso hepático, incluida la conversión a su metabolito activo. Los otros fármacos tienen metabolitos inactivos. La eliminación de los metabolitos y de los compuestos originales se produce a través de la orina y las heces; la proporción respectiva depende de cada fármaco. Todos estos compuestos se fijan intensamente (más del 90%) a las proteínas plasmáticas y, excepto el *candesartán*, presentan volúmenes de distribución grandes.

3. **Efectos adversos:** Los ARA tienen un perfil de efectos adversos similar al de los IECA, pero a diferencia de éstos no producen tos. Están contraindicados en el embarazo.

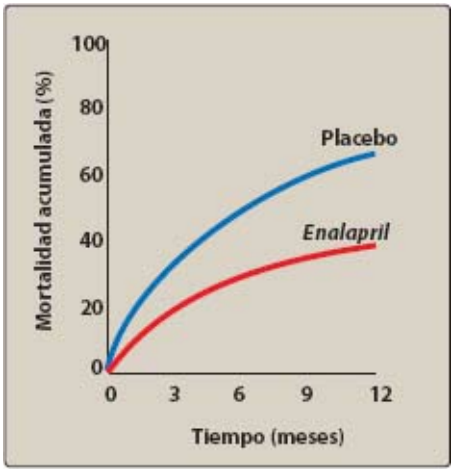


Figura 16.6
Efecto del *enalapril* sobre la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

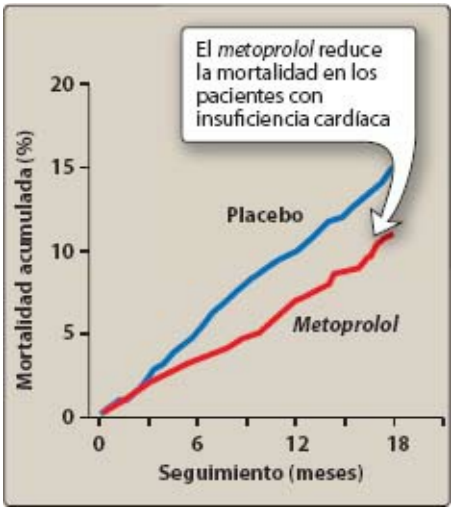


Figura 16.7
Mortalidad acumulada en los pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con placebo o *metoprolol*.

IV. ANTAGONISTAS β ADRENEREGICOS

Aunque pueda parecer un contrasentido administrar fármacos con acción isótropa negativa a un paciente con IC, diversos estudios clínicos han demostrado claramente que, en los pacientes que reciben antagonistas β adrenérgicos, mejora la función sistólica y se invierte el remodelado cardíaco. Estos beneficios se producen a pesar de que en ocasiones pueden exacerbarse inicialmente los síntomas. El beneficio de los antagonistas β adrenérgicos se atribuye, en parte, a su capacidad para prevenir los cambios asociados a la activación crónica del sistema nervioso simpático, que hace disminuir la frecuencia cardíaca e inhibe la liberación de renina. Además, los antagonistas β adrenérgicos evitan los efectos perjudiciales directos de la noradrenalina sobre las fibras del miocardio, ya que disminuyen el remodelado, la hipertrofia y la muerte celular. Se ha autorizado el uso de dos antagonistas β adrenérgicos para la IC: el *carvedilol* y el *metoprolol*, este último un preparado de acción prolongada. El *carvedilol* es un antagonista no selectivo de los adrenorreceptores β que también bloquea los αadrenorreceptores, mientras que el *metoprolol* es un antagonista selectivo β_1. [Nota: la farmacología de los antagonistas β adrenérgicos se describe con detalle en el capítulo 7.]

Se recomienda el antagonismo β para todos los pacientes con cardiopatías, a excepción de los que presentan un alto riesgo pero están asintomáticos, y de los que sufren una IC aguda. El *carvedilol* y el *metoprolol* reducen la morbilidad y mortalidad asociadas a la IC. El tratamiento debe iniciarse a dosis

bajas y ajustarse gradualmente hasta lograr la dosis eficaz, según la tolerancia del paciente. Como es obvio, los pacientes hipertensos obtendrán un beneficio adicional con los antagonistas β adrenérgicos. En la figura 16.7 se ilustra el efecto beneficioso del tratamiento con *metoprolol* en los pacientes con IC.

V. DIURÉTICOS

Los diuréticos alivian la congestión pulmonar y los edemas periféricos. También son útiles para reducir los síntomas de la sobrecarga volumétrica, incluidas la ortopnea y la disnea paroxística nocturna. Estos fármacos disminuyen el volumen plasmático y, por lo tanto, el retorno venoso al corazón (precarga); el trabajo cardíaco y las demandas de oxígeno del miocardio se reducen. Los diuréticos pueden reducir, asimismo, la poscarga gracias a la disminución del volumen plasmático y, por lo tanto, la presión arterial. Los diuréticos tiazídicos son relativamente suaves y pierden eficacia si la depuración de creatinina es inferior a 50 ml/min. Los diuréticos de asa se usan en pacientes que requieren una abundante diuresis o sufren insuficiencia renal. [Nota: la sobredosis de diuréticos de asa puede provocar una importante hipovolemia.]

VI. VASODILATADORES DIRECTOS

La vasodilatación venosa reduce la precarga cardíaca al aumentar la capacitancia venosa; los vasodilatadores arteriales disminuyen la resistencia arteriolar sistémica y la poscarga. Los nitratos son venodilatadores y se utilizan habitualmente en los pacientes con IC congestiva. Si el paciente no tolera los IECA o los antagonistas β adrenérgicos, suele recurrirse a la combinación de *hidralazina* y *dinitrato de isosorbida.* [Nota: en los pacientes con IC deben evitarse los bloqueadores de los canales de calcio.]

VII. FÁRMACOS INÓTROPOS

Los cardiotónicos (inótropos positivos) mejoran la contractilidad del músculo cardíaco y, por lo tanto, aumentan el gasto cardíaco. Aunque estos fármacos actúan mediante diferentes mecanismos, la acción inótropa es siempre el resultado de un aumento de la concentración citoplásmica de calcio, que favorece la contractilidad del miocardio.

A. Glucósidos digitálicos

Los glucósidos cardíacos reciben a menudo el nombre de digital o glucósidos de digital debido a que la mayoría de los fármacos proceden de la planta homónima (dedalera). Son un grupo de compuestos químicamente similares que pueden aumentar la contractilidad del músculo cardíaco y, por lo tanto, se utilizan ampliamente para tratar la IC. Al igual que ocurre con los fármacos antiarrítmicos que se describen en el capítulo 17, los glucósidos cardíacos influyen en el flujo iónico de sodio y calcio en el músculo cardíaco, provocando un aumento de la contracción del miocardio auricular y ventricular (efecto inótropo positivo). Entre las dosis terapéuticamente eficaces y las dosis tóxicas (o incluso letales) de los glucósidos digitálicos existe sólo una pequeña diferencia. Por lo tanto, su índice terapéutico es bajo. El principio activo de esta clase que se utiliza con más frecuencia es la *digoxina.*

1. Mecanismo de acción

a. Regulación de la concentración citosólica de calcio: Las concentraciones citosólicas de calcio libre deben disminuir al final de la contracción para que el músculo cardíaco se relaje. El intercambiador de Na^+ /Ca^{2+} participa de modo importante en este proceso expulsando Ca^{2+} del miocito e intercambiándolo por Na^+ (fig. 16.8). El gradiente de concentración para ambos iones

es un factor determinante principal del movimiento iónico neto. Al inhibir la capacidad del miocito para bombear activamente Na^+ desde la célula, los glucósidos cardíacos reducen el gradiente de concentración de Na^+ y, por lo tanto, la capacidad del intercambiador de Na^+ /Ca^{2+} para expulsar Ca^{2+} de la célula. Además, dada la concentración más elevada de Na^+ celular, éste se intercambia con el Ca^{2+} extracelular a través del citado intercambiador, lo que aumenta el Ca^{2+} intracelular. Al retener más Ca^{2+} en el interior de la célula, se produce un aumento cuantitativamente reducido pero fisiológicamente importante en el Ca^{2+} libre disponible para el siguiente ciclo de contracción del músculo cardíaco. Por lo tanto, si se inhibe ampliament la Na^+ /K^+ -adenosín trifosfatasa, el gradiente iónico queda tan alterado que se producen disrrítmias.

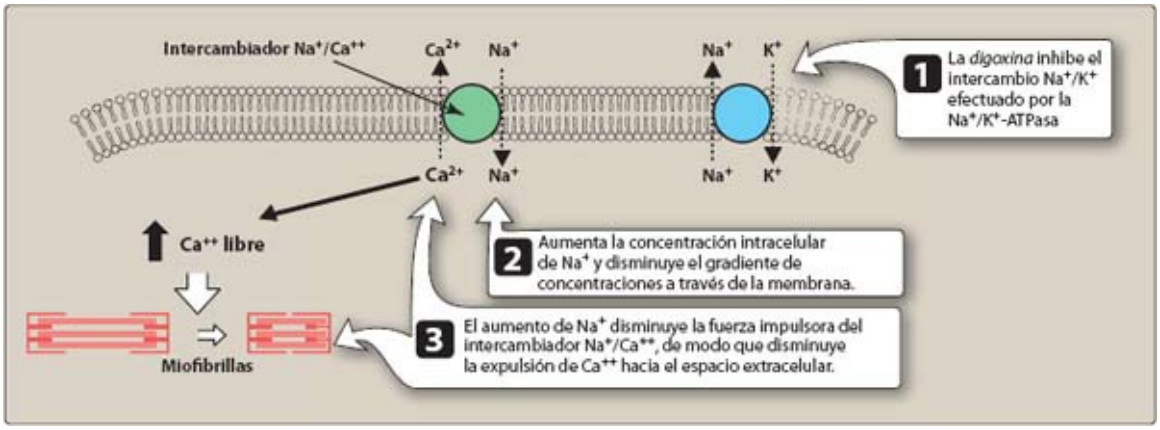


Figura 16.8
Mecanismo de acción de los glucósidos cardíacos, o *digital*. ATPasa, adenosín-trifosfatasa.

b. Aumento de contractilidad del músculo cardíaco: La administración de glucósidos digitálicos aumenta la fuerza contráctil del miocardio, de modo que el gasto cardíaco se asemeja más al del corazón normal (fig. 16.9). El aumento de la contracción miocárdica reduce el volumen telediastólico y aumenta la eficiencia de la contracción (aumento de la fracción de eyección). La mejoría de la circulación reduce la actividad simpática, disminuyendo la resistencia periférica. En resumen, estos efectos producen un descenso de la frecuencia cardíaca. También aumenta el tono vagal, se reduce la frecuencia cardíaca y disminuyen las demandas de oxígeno del miocardio. [Nota: en el corazón normal, el efecto inótropo positivo de la *digital* queda contrarrestado por los reflejos vegetativos compensadores.]

2. Usos terapéuticos: El tratamiento con *digoxina* está indicado en los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda grave después de haberse iniciado la administración de IECA y diuréticos. La *digoxina* no está indicada en los pacientes con IC diastólica o derecha. La principal indicación de la *digoxina* es la IC con fibrilación auricular. La *dobutamina*, otro fármaco inótropo, puede administrarse de forma intrahospitalaria por vía i.v. Actualmente, la *digoxina* es el único principio activo inótropo eficaz por vía oral. Los pacientes con IC ligera o moderada responden a menudo al tratamiento con IECA y diuréticos, y no requieren *digoxina.*



Figura 16.9
Curvas de función ventricular en el corazón normal, en la insuficiencia cardíaca (IC) sin tratar y en la IC tratada con *digoxina.*

3. **Farmacocinética:** Todos los glucósidos digitálicos poseen las mismas acciones farmacológicas pero difieren en cuanto a su potencia y farmacocinética (fig. 16.10). La *digoxina,* única digital disponible en Estados Unidos, es muy potente, tiene un estrecho margen de seguridad y una semivida prolongada, de unas 36 h. Se elimina intacta principalmente por vía renal. Hay que ajustar las dosis según la depuración de creatinina. Tiene un gran volumen de distribución, ya que se acumula en el músculo. Cuando es necesario realizar una digitalización aguda se utiliza una dosis de ataque. La *digitoxina* tiene una semivida mucho más prolongada y se metaboliza en el hígado antes de eliminarse por las heces; en los pacientes con hepatopatías puede ser necesario disminuir la dosis.

4. **Efectos adversos:** La toxicidad por *digoxina* es una de las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes. Para tratar los efectos adversos hay que suspender el tratamiento digitálico, medir los niveles séricos de potasio (el descenso del K^+ favorece la cardiotoxicidad) y, si está indicado, administrar complementos de este ion. En general, los niveles bajos de potasio predisponen a la toxicidad por *digoxina.* Si existe insuficiencia renal deben controlarse estrechamente los niveles de *digoxina* y puede ser necesario ajustar las dosis. En caso de toxicidad grave, con taquicardia ventricular, puede ser necesario administrar fármacos antiarrítmicos y anticuerpos *antidigoxina* (*digoxina inmune* Fab); esta última se une al fármaco y lo inactiva. Los efectos adversos pueden ser:

   a. **Efectos cardíacos:** El efecto habitual es la arritmia, con enlentecimiento de la conducción auriculoventricular y arritmias auriculares. El descenso del potasio intracelular es el principal factor predisponerte para estos efectos cardíacos.

b. Efectos digestivos: Anorexia, náuseas y vómitos son efectos adversos que se observan con frecuencia.

c. Efectos sobre el sistema nervioso central: Cefalea, fatiga, confusión, visión borrosa, trastorno en la percepción de los colores y presencia de halos sobre los objetos oscuros.

5. Factores que predisponen a la toxicidad por digoxina

a. Desequilibrios electrolíticos: La hipopotasemia puede precipitar una arritmia grave. La disminución de los niveles séricos de potasio se observa con más frecuencia en los pacientes que reciben además diuréticos tiazídicos o de asa; habitualmente puede prevenirse con el empleo de un diurético que ahorre potasio o con complementos de cloruro potásico. La hipercalcemia y la hipomagnesemia también pueden predisponer a la toxicidad por *digoxina*.

b. Fármacos: La *quinidina*, el *verapamilo* y la *amiodarona*, por nombrar unos cuantos, pueden desencadenar una intoxicación por *digoxina* al desplazarla de los lugares de unión con las proteínas hísticas y competir con ella por la excreción renal. Como consecuencia, los niveles plasmáticos de *digoxina* pueden aumentar entre un 70 y 100%, lo que obliga a reducir las dosis. Los diuréticos con pérdi da de potasio, los corticoesteroides y otros fármacos diversos también pueden aumentar la toxicidad por *digoxina* (fig. 16.11). El hipotiroidismo, la hipoxia, la insuficiencia renal y la miocarditis son otros factores que predisponen tambien a esta toxicidad.

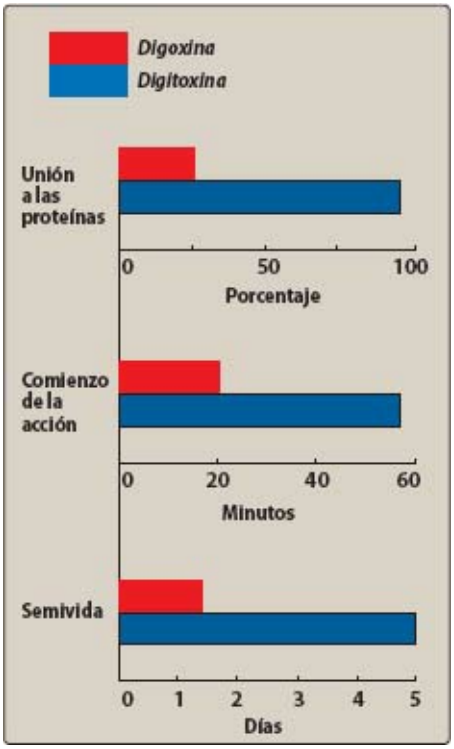


Figura 16.10
Comparación de las propiedades de *digoxina* y *digitoxina*.

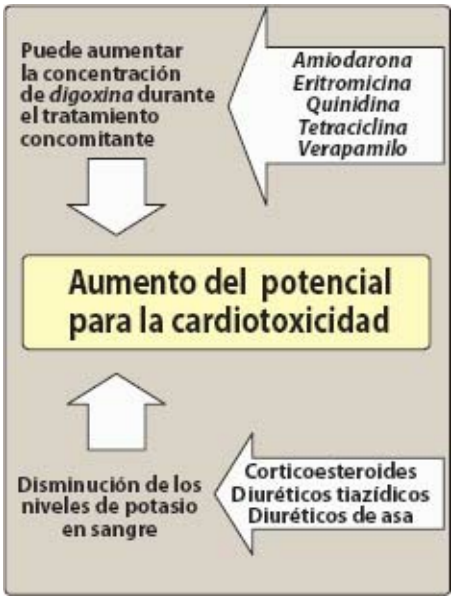


Figura 16.11
Fármacos que interactúan con la *digoxina* y con otros glucósidos digitálicos.

B. Agonistas β adrenérgicos

La estimulación β adrenérgica mejora el rendimiento cardíaco gracias a sus efectos inótropos positivos y a la vasodilatación. La *dobutamina* es el cardiotónico que se utiliza con más frecuencia, después de la *digoxina.* La *dobutamina* aumenta el nivel intracelular del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), y esto activa la proteincinasa. Los canales lentos de calcio son importantes puntos de fosforilación por la proteincinasa. Con la fosforilación de estos canales aumenta la entrada de calcio iónico en las células miocárdicas, favoreciendo la contracción (fig. 16.12). La *dobutamina* debe administrarse en infusión i.v., y se utiliza principalmente en el tratamiento intrahospitalario de la IC aguda.

C. Inhibidores de la fosfodiesterasa

La *amrinona* y la *milrinona* inhiben la fosfodiesterasa y aumentan la concentración intracelular de AMPc (v. fig. 16.12). Como consecuencia, aumenta el calcio intracelular y, por lo tanto, la contractilidad cardíaca, según lo descrito para los agonistas β adrenérgicos. El tratamiento prolongado con *amrinona* o *milrinona* puede aumentar considerable-mente el riesgo de muerte. Sin embargo, no ocurre lo mismo con el tratamiento a corto plazo con *milrinona* por vía i.v.; con ella puede obtenerse cierto beneficio sintomático en pacientes que presentan IC rebelde.

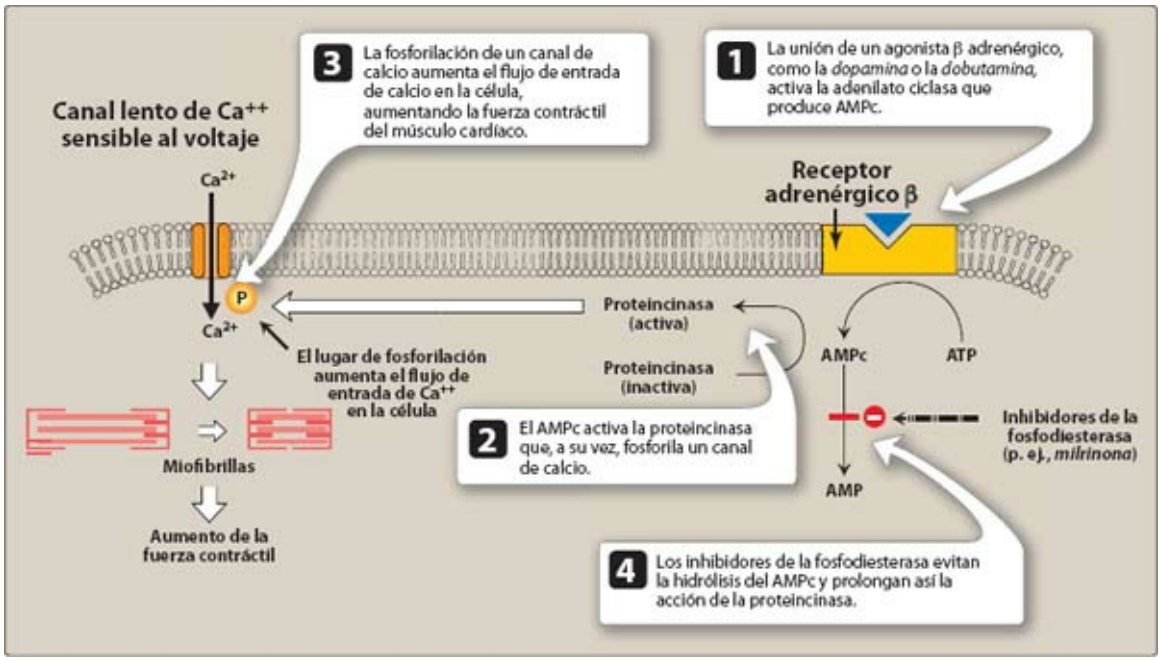


Figura 16.12
Lugares de acción de los agonistas βadrenérgicos en el músculo cardíaco. AMP, monofosfato de adenosina; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina; P, fosfato.



Figura 16.13
Opciones de tratamiento para los diversos estadios de la insuficiencia cardíaca. ARA, antagonistas de los receptores de angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. No se muestra el estadio D (síntomas rebeldes que requieren intervenciones especiales).

VIII. ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA

Los pacientes con cardiopatías avanzadas presentan unos niveles elevados de aldosterona debido a la estimulación de la angiotensina II y también presentan una disminución de depuración hepática de la hormona. La *espironolactona* es un antagonista directo de la aldosterona; por lo tanto, dificulta la retención de sal, la hipertrofia miocárdica y la hipopotasemia. Su uso debe reservarse para los casos más avanzados de IC y, dado que promueve la retención de potasio, no deben administrarse complementos de K^+ en estos casos. Los efectos adversos consisten en trastornos gástricos, como gastritis y úlcera péptica; efectos sobre el SNC, como somnolencia y estado confusional, y trastornos endocrinos, como ginecomastia, disminución de la libido e irregularidades menstruales. La *eplerenona* es un antagonista competitivo de la aldosterona en receptores de mineralocorticoide. Aunque similar en su acción a la *espironolactona* en el receptor de aldosterona, la *eplerenona* tiene menor incidencia de efectos secundarios endocrinos debido a su menor afinidad por receptores de

glucocorticoide, andrógeno y progesterona y reduce la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca después de IM agudo.

IX. ORDEN QUE DEBE SEGUIRSE EN EL TRATAMIENTO

Los expertos han dividido la IC en cuatro estadios, desde el menos grave al más grave. La figura 16.13 propone una estrategia de tratamiento teniendo en cuenta dicha clasificación y los fármacos que se describen en este capítulo. Obsérvese que al progresar la enfermedad se inicia la politerapia. En los pacientes con IC franca, a menudo se introducen en primer lugar los diuréticos de asa para aliviar los signos y síntomas de sobrecarga volumétrica, como la disnea y los edemas periféricos. Tras optimizar el tratamiento diurético, se añaden IECA o, si no se toleran, ARA. Las dosis deben ajustarse gradualmente hasta alcanzar las que mejor se toleren y/o que consiguen un gasto cardíaco adecuado. La administración de antagonistas β adrenérgicos se inicia cuando el paciente ya se ha estabilizado con IECA, con dosis bajas al principio y ajustes sucesivos hasta alcanzar niveles óptimos. La *digoxina* se inicia en pacientes que persisten con síntomas de IC a pesar del multitratamiento farmacológico. Por ejemplo, en la figura 16.14 se muestra por qué en los pacientes con IC el tratamiento con *digoxina* + un diurético + un IECA es superior a la administración aislada de diuréticos, o de éstos + *digoxina* o un IECA.

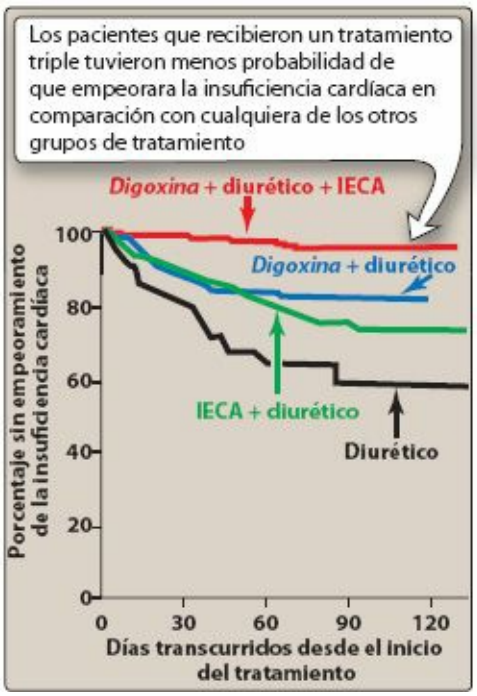


Figura 16.14
Uso de múltiples fámacos enel tratamiento de la insuficiencia cardiaca. IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

16.1 La digoxina ejerce un intenso efecto sobre las concentraciones de Na^+, K^+ y Ca^{++} en el interior de los miocitos. Estos efectos se deben a que la digital inhibe

A. la Ca^{2+} -adenosín-trifosfatasa (ATPasa) del retículo sarcoplasmático.

B. la Na^+ /K^+ -ATPasa de la membrana de los miocitos.

C. la fosfodiesterasa cardíaca.

D. los receptores β_1 cardíacos.

E. la liberación yuxtaglomerular de renina.

Respuesta correcta = B. Los glucósidos cardíacos se unen a la Na+/K+-ATPasa y bloquean su acción, aumentando la concentración intracelular de sodio. Como consecuencia de la disminución del gradiente de sodio sale menos sodio de la célula a través del intercambiador Na^+ /Ca^{2+}. Los glucósidos cardíacos no se unen a la Ca^{2+} -ATPasa. Carecen de efectos directos sobre la fosfodiesterasa, los receptores β_1 o la liberación de renina.

16.2 ¿Cuál de los siguientes fármacos puede aliviar los aumentos compensadores de la frecuencia cardíaca y de la liberación de renina que se producen en la insuficiencia cardíaca (IC)?

A. Milrinona.

B. Digoxina.

C. Dobutamina.

D. Enalapril.

E. Metoprolol.

Respuesta correcta = E.El metoprolol, un antagonista β_1 selectivo, dificulta los aumentos de la frecuencia cardíaca y la liberación de renina que se producen por la estimulación simpática compensadora del descenso del gasto cardíaco en la IC. El enalapril es un IECA que aumenta la liberación de renina. La dobutamina incrementa la contractilidad cardíaca sin enlentecer la frecuencia cardíaca ni interferir en la liberación de renina. La digoxina reduce la frecuencia cardíaca por sus efectos vagomiméticos sin disminuir la liberación de renina.

16.3 Un hombre de 58 años ingresa en el hospital por IC aguda y edema pulmonar. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería más útil para tratar el edema pulmonar?

A. Digoxina.

B. Dobutamina.

C. Furosemida.

D. Minoxidil.

E. Espironolactona.

Respuesta correcta = C.La furosemida tiene capacidad para dilatar los vasos en el contexto de una IC aguda. También moviliza el líquido edematoso y facilita su excreción. La dobutamina aumenta la contractilidad, pero no mejora apreciablemente el edema pulmonar. La digoxina actúa demasiado lentamente y carece de efectos vasodilatadores. El minoxidil disminuye la presión arterial y causa taquicardia refleja. La espironolactona no alivia el edema agudo de pulmón.

16.4 Un hombre de 46 años ingresa en el servicio de urgencias, aproximadamente 3 h después de haber ingerido más de 90 comprimidos de digoxina (0,25 mg cada uno). La frecuencia cardíaca es de 50 a 60 latidos/min y el electrocardiograma muestra un bloqueo cardíaco de tercer grado. ¿Cuál de los siguientes tratamientos es el más importante inicialmente en este caso?

A. Digoxina inmune Fab.

B. Sales de potasio.

C. Lidocaína.

D. Verapamilo.

E. Amiodarona.

Respuesta correcta = A. En esta grave intoxicación, tiene una importancia decisiva reducir las concentraciones plasmáticas de digoxina, y esto puede lograrse con la administración de anticuerpos antidigoxina. Pueden aumentarse las concentraciones de potasio si son bajas, pero no muy por encima de 4 mM. Los antiarrítmicos son útiles en caso de necesidad, pero no en este caso. La amiodarona intensificaría la into-xicación por digoxina, al desplazar ésta de los sitios de unión a proteína en los tejidos y al competir con ella por la excreción renal. El verapamilo elevaría la frecuencia cardíaca.

Antiarrítmicos 17

I. GENERALIDADES

A diferencia del músculo esquelético, que se contrae sólo cuando recibe un estímulo, el corazón contiene células especializadas con automatismo, es decir, capaces de generar potenciales de acción rítmicamente en ausencia de estímulos externos. Estas células «marcapasos» difieren de las otras células miocárdicas en que presentan una lenta despolarización espontánea durante la diástole (fase 4) como consecuencia de una corriente positiva de entrada vehiculada por los flujos iónicos de sodio y calcio. Esta despolarización es más rápida en el nódulo sinoauricular (SA) (el lugar donde se inicia normal-mente la acción), y disminuye a lo largo de la vía de conducción normal, a través del nódulo auriculoventricular (AV), hasta el fascículo de His y el sistema de Purkinje. El trastorno funcional en la generación de los impulsos o en la conducción a través de los diferentes lugares del corazón puede producir una anomalía del ritmo cardíaco. En la figura 17.1 se resumen los fármacos que se utilizan para tratar las arritmias cardíacas.



Figura 17.1
Resumen de los antiarrítmicos.

II. INTRODUCCIÓN A LAS ARRITMIAS

Las arritmias son conceptualmente sencillas: las disfunciones causan anomalías en la formación de impulsos y en su conducción a lo largo del miocardio. Sin embargo, las arritmias se presentan clínicamente como una compleja familia de trastornos que ocasionan diversos síntomas. Así, pueden

lentificar los latidos cardíacos (bradicardia) o acelerarlos (taquicardia), hacer que sean regulares (taquicardia o bradicardia sinusales) o irregulares (fibrilación auricular). La cavidad cardíaca en la que se origina la arritmia es la que le da nombre: taquicardia auricular para una arritmia rápida que se origina en las aurículas. También pueden desencadenar arritmias los impulsos que se originan en lugares diferentes del nódulo SA, o que viajan a lo largo de vías accesorias y originan trastornos de la despolarización (reentrada AV, síndrome de Wolff-Parkinson- White). Para organizar este gran grupo de trastornos, resulta útil dividir las arritmias en grupos, según el lugar anatómico de la anomalía: las aurículas, el nódulo AV o los ventrículos. En la figura 17.2 se resumen varias arritmias de aparición frecuente: auriculares, de la unión AV o ventriculares. Aunque no se exponen aquí, cada una de estas anomalías puede dividirse a su vez en subgrupos, según los hallazgos electrocardiográficos.

A. Causas de las arritmias

La mayoría de las arritmias surgen por trastornos en la generación de los impulsos (automatismo anormal) o por un defecto en su conducción.

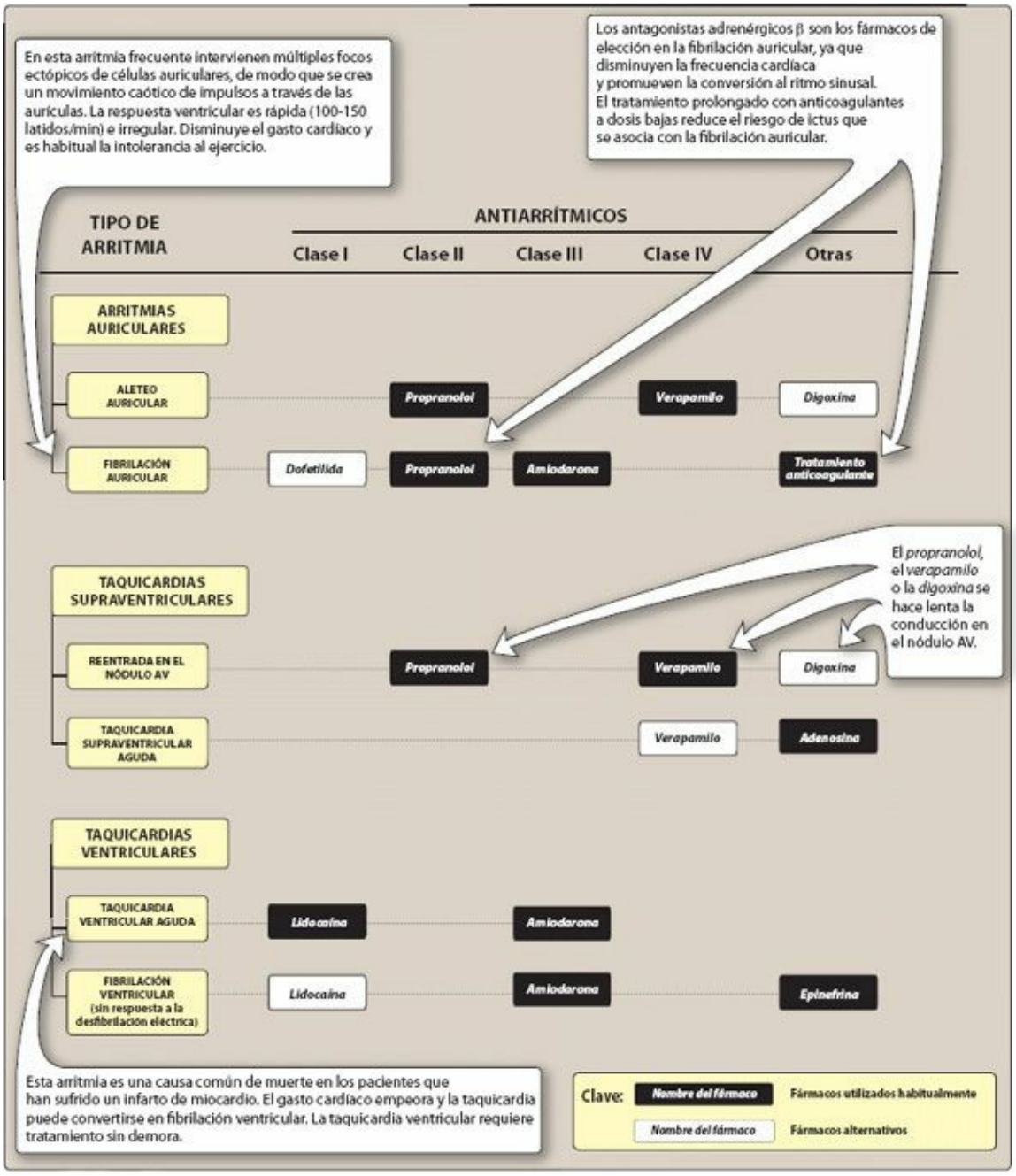


Figura 17.2

Indicaciones terapéuticas para algunas de las arritmias más frecuentes. AV, auriculoventricular.

1. **Automatismo anormal.** El nódulo SA presenta el ritmo de despolarización más rápido en la fase 4 y, por lo tanto, su ritmo de descarga es mayor del que tiene lugar en las otras células marcapasos con auto-matismo. Este nódulo suele marcar, por tanto, el ritmo de contracción del miocardio, y los marcapasos potenciales latentes se despolarizan por los impulsos procedentes del nódulo SA. Sin embargo, si aumenta el automatismo en estos lugares diferentes del nódulo SA, pueden generarse impulsos competitivos y surgir arritmias. También pueden tener lugar automatismos anormales si se lesionan las células miocárdicas (p. ej., por hipoxia o desequilibrio de potasio). Estas células pueden permanecer parcialmente despolarizadas durante la diástole y alcanzar el umbral de descarga antes que las células normales, de modo que pueden inducirse descargas automáticas anormales.

2. **Efecto de los fármacos sobre el automatismo.** La mayoría de los fármacos antiarrítmicos suprimen el automatismo a través del bloqueo de los canales de Na+ o Ca^{2+} para reducir la proporción entre estos iones y el K^+. De esta forma disminuye la pendiente de la despolarización en la fase 4 (diastólica) y/o aumenta el umbral de la descarga hasta un voltaje menos negativo. Estos fármacos reducen la frecuencia de las descargas, efecto que es más pronunciado en las células con actividad de marcapasos ectópico que en las células normales.

3. **Anomalías en la conducción de los impulsos.** Normalmente, los impulsos procedentes de los centros de marcapasos superiores son conducidos a través de vías descendentes que se bifurcan para activar toda la superficie ventricular (fig 17.3). Si existe un bloqueo unidireccional causado por lesiones miocárdicas, o por un período refractario prolongado, puede darse un fenómeno denominado de «reentrada», ya que se origina una vía de conducción anormal. La reentrada es la causa más frecuente de arritmias y puede ocurrir a cualquier nivel del sistema de conducción cardíaco. Considérese, por ejemplo, una sola fibra de Purkinje con dos vías de conducción al músculo ventricular. Un impulso transcurre normalmente por ambas vías. Sin embargo, si la lesión miocárdica produce un bloqueo unidireccional, el impulso sólo puede seguir la vía 1 (v. fig 17.3). Si el bloqueo ocurre en la vía 2, éste es sólo en dirección anterógrada, y el impulso puede viajar de modo retrógrado a lo largo de la vía 2 y volver a entrar en el punto de la bifurcación. Esta vía de cortocircuito origina una reexcitación del músculo ventricular, con producción de una extrasístole o de una arritmia ventricular mantenida.

4. **Efectos de los fármacos sobre las anomalías de la conducción.** Los fármacos antiarrítmicos impiden la reentrada al enlentecer la conducción (fármacos clase I) y/o prolongar el período refractario (fármacos clase III), convirtiendo el bloqueo unidireccional en un bloqueo bidireccional.

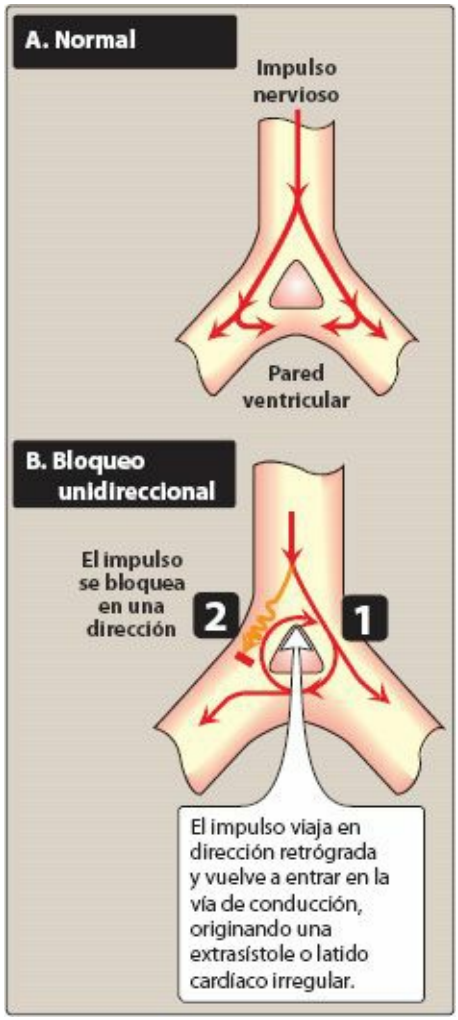


Figura 17.3
Representación esquemática de la reentrada.

B. Antiarrítmicos

Tal como se ha descrito, los fármacos antiarrítmicos pueden modificar la generación y la conducción de los estímulos. En la actualidad se dispone de más de una docena de fármacos potencialmente útiles para tratar las arritmias. Sin embargo, sólo un número limitado de ellos son beneficiosos desde el punto de vista clínico para el tratamiento de determinadas arritmias. Por ejemplo, en la finalización aguda de una taquicardia ventricular con *lidocaína*, o de una taquicardia supraventricular con o *verapamilo*, el tratamiento antiarrítmico reduce la morbilidad. En cambio, se sabe que muchos de los antiarrítmicos poseen propiedades proarrítmicas peligrosas, es decir, son capaces de originar arritmias. La eficacia de muchos fármacos antiarrítmicos no ha quedado demostrada en ensayos clínicos de distribución aleatoria controlados con placebo. [Nota: los desfibriladores cardioversores implantables se utilizan cada vez más para tratar estos procesos.]

III. ANTIARRÍTMICOS DE CLASE I

Los antiarrítmicos pueden clasificarse según sus efectos predominantes sobre el potencial de acción (fig 17.4). Aunque esta clasificación resulta conveniente, no es totalmente esclarecedora, ya que muchos de estos fármacos poseen acciones propias de más de una clase, o producen metabolitos activos con una acción de clase diferente. Los antiarrítmicos de clase I actúan bloqueando de los canales de sodio sensibles al voltaje, mediante el mismo mecanismo que los anestésicos locales. La disminución del ritmo de entrada de sodio hace lento el ritmo de ascenso de la fase 0 del potencial de acción. [Nota: a dosis terapéuticas, estos fármacos tienen escaso efecto sobre la membrana en reposo

totalmente polarizada, debido a que la afinidad por los canales activos e inactivos es mayor que por el canal en reposo.] Por lo tanto, los antiarrítmicos de clase I causan generalmente un descenso de la excitabilidad y velocidad de conducción. El uso de los bloqueadores de los canales de sodio va disminuyendo progresivamente a causa de sus posibles efectos proarrítmicos, especialmente en los pacientes con disminución funcional del ventrículo izquierdo y cardiopatía isquémica.

A. Dependencia del uso

Los fármacos de clase I se unen más rápidamente a los canales de sodio abiertos o inactivados que a los canales plenamente repolarizados que se han recuperado del ciclo previo de despolarización. Así, estos fármacos ejercen un mayor grado de bloqueo en los tejidos que se despolarizan con frecuencia (p. ej., durante la taquicardia, cuando los canales de sodio se abren a menudo). Esta propiedad se denomina dependencia del uso (o dependencia del estado), y permite que estos fármacos bloqueen células que descargan a una frecuencia anormalmente elevada sin interferir en el latido cardíaco normal, de baja frecuencia. Los fármacos de clase I se han subdividido en tres grupos, según sus efectos sobre la duración del potencial de acción. Los fármacos de clase IA hacen lento el ritmo de ascenso del potencial de acción (es decir, enlentecen la conducción), prolongan el potencial de acción y aumentan el período refractario efectivo ventricular. Su velocidad de pasociación con los canales de sodio activados o inactivados es intermedia, así como su ritmo de disociación de los canales en reposo. El aumento de la duración del potencial de acción y del período refractario efectivo ventricular se deben a una actividad concomitante de clase III. Los fármacos de clase IB ejercen un efecto escaso sobre el ritmo de despolarización; en cambio, reducen la duración del potencial de acción mediante el acortamiento de la repolarización, e interactúan rápidamente con los canales de sodio. Los fármacos de clase IC disminuyen notablemente el ritmo de ascenso del potencial de acción transmembrana. Por lo tanto, hacen lenta en gran medida la conducción, pero ejercen su sobre la duración del potencial de acción transmembrana o sobre el período refractario efectivo ventricular es escaso. Se unen lentamente a los canales de sodio.

CLASIFICACIÓN DEL FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	COMENTARIO
IA	Bloqueador de los canales de Na^+	Hace lenta de manera notable la fase 0 de despolarización en las fibras musculares ventriculares
IB	Bloqueador de los canales de Na^+	Acorta la fase 3 de repolarización en las fibras musculares ventriculares
IC	Bloqueador de los canales de Na^+	Enlentece notablemente la fase 0 de despolarización en las fibras musculares ventriculares
II	Antagonista de los receptores adrenérgicos β	Inhibe la fase 4 de despolarización en los nódulos SA y AV
III	Bloqueador de los canales de K^+	Prolonga la fase 3 de repolarización en las fibras musculares ventriculares
IV	Bloqueador de los canales de Ca^{++}	Inhibe el potencial de acción en los nódulos SA y AV

Figura 17.4
Acción de los fármacos antiarrítmicos.

B. Arritmias

La inhibición de los canales de potasio (actividad de clase III) amplía el potencial de acción, con alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma. Este efecto se asocia con un mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares potencialmente mortales *(torsades de pointes)*. La causa más frecuente de prolongación del intervalo QT es la inducida por fármacos, aunque también puede ser

genética. Dicha prolongación no sólo se observa con los antiarrítmicos de clase III. Fármacos como la *cisaprida,* el *grepafloxacino,* la *terfenadina* y el *astemizol* se retiraron del mercado a causa de la aparición de arritmias graves y mortales. La *eritromicina,* la *claritromicina,* la *pentamidina,* el *moxifloxacino,* el *levofloxacino,* la *imipramina,* la *desipramina,* la *amitriptilina,* la *doxepina,* la *tioridazina,* la *mesoridazina,* el *haloperidol,* la *risperidona,* la *ziprasidona* y la *quetiapina* son algunos de los fármacos que prolongan el intervalo QT. Hay que tener precaución al combinar varios fármacos con efectos sobre el intervalo QT (p. ej., *quinidina* y *levofloxacino*), o al administrarlos en combinación con antimicóticos derivados azólicos (p. ej., *fluconazol* e *itraconazol*). Estos últimos inhiben el metabolismo de los fármacos y provocan grandes aumentos de sus concentraciones plasmáticas.

C. Quinidina

Es el prototipo de fármaco de clase IA debido a su actividad concomitante de clase III. En realidad puede precipitar arritmias, como la taquicardia ventricular polimórfica *(torsades de pointes)*, que puede degenerar en fibrilación ventricular. Debido al potencial tóxico de la *quinidina,* en la actualidad cada vez está siendo más reemplazada, desde el punto de vista clínico, por los bloqueadores de los canales de calcio, como la *amiodarona* y el *verapamilo*.

1. Mecanismo de acción. La *quinidina* se une a los canales de sodio abiertos o inactivados e impide la entrada de sodio, haciendo lento así el rápido ascenso durante la fase 0 (fig 17.5). También reduce la pendiente de despolarización espontánea en la fase 4 e inhibe los canales de potasio.

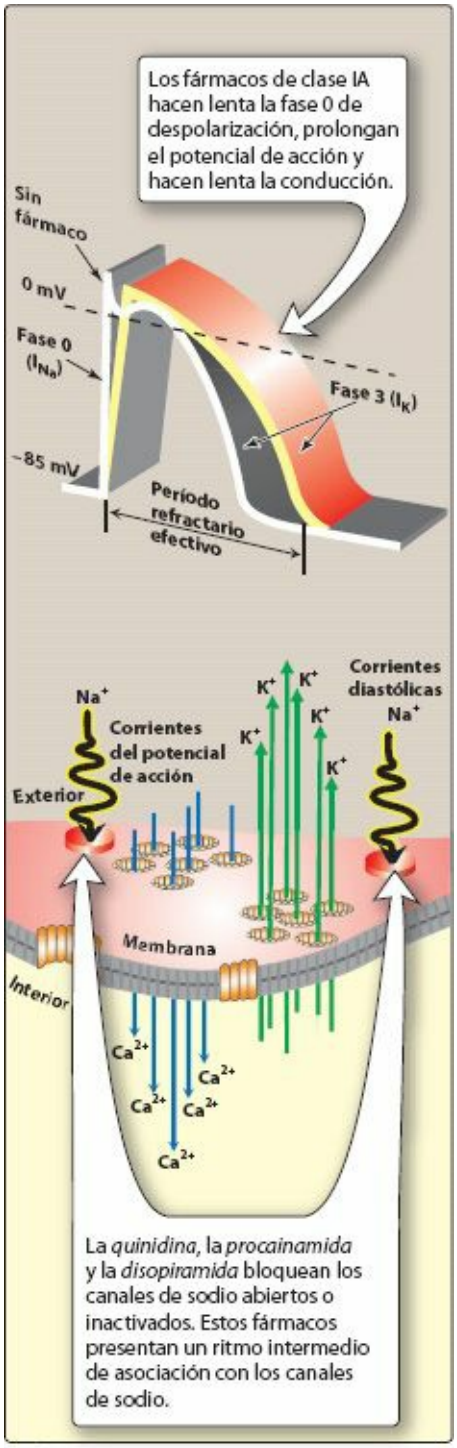


Figura 17.5
Diagrama esquemático de los efectos de los fármacos de clase IA. I_{Na} e I_K son las corrientes transmembrana debidas al desplazamiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

2. Usos terapéuticos. La *quinidina* se emplea en el tratamiento de una amplia variedad de arritmias: auriculares, de la unión AV y taquiarritmias ventriculares. También se utiliza para mantener el ritmo sinusal después de la cardioversión con corriente continua en el aleteo o la fibrilación auriculares, y para prevenir la taquicardia ventricular frecuente.

3. Farmacocinética. El *sulfato de quinidina* se absorbe rápida y casi completamente después de su administración por vía oral. Se metaboliza extensamente en el hígado por las enzimas del citocromo P450, con formación de metabolitos activos.

4. Efectos adversos. Un potencial efecto adverso de la *quinidina* (o de cualquier fármaco

antiarrítmico) es el desarrollo de arritmias *(torsades de pointes)*. La *quinidina* puede causar bloqueo SA o AV, o asistolia. A niveles tóxicos, el fármaco puede inducir taquicardia ventricular. Los efectos cardiotóxicos se exacerban por la hiperpotasemia. A menudo aparecen náuseas, vómitos y diarrea. Grandes dosis de *quinidina* pueden inducir los síntomas del quinimismo (p. ej., visión borrosa, acúfenos, cefalea, desorientación y psicosis). El fármaco posee una ligera acción antagonista adrenérgica α y un efecto semejante al de la *atropina*. La *quinidina* puede aumentar la concentración de la *digoxina* en situación de equilibrio estacionario desplazándola de los lugares de unión en los tejidos (efecto menor) e induciendo la disminución de su aclaración renal (efecto mayor).

D. Procainamida

1. **Acciones.** Este fármaco, de clase 1A, derivado del anestésico local *procaína*, tiene acciones similares a las de la *quinidina*.

2. **Farmacocinética.** La *procainamida* se absorbe bien por vía oral. [Nota: la vía i.v., se utiliza raras veces ya que produce hipotensión si se inyecta con demasiada rapidez.] Su semivida es relativamente corta, de 2 h a 3 h. Una parte del fármaco se acetila en el hígado a N-acetilprocainamida (NAPA). Este último ejerce un efecto escaso sobre la polarización máxima de las fibras de Purkinje, pero prolonga la duración del potencial de acción. La NAPA tiene, por tanto, propiedades de un fármaco de clase III. Se elimina por vía renal y puede ser necesario ajustar las dosis de *procainamida* en los pacientes con insuficiencia renal.

3. **Efectos adversos.** Con el uso crónico, la *procainamida* presenta una alta incidencia de efectos adversos, incluido un síndrome reversible semejante al lupus eritematoso que se desarrolla en el 25%-30% de los pacientes. Las concentraciones tóxicas de *procainamida* pueden causar asistolia o inducir arritmias ventriculares. Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC) consisten en depresión, alucinaciones y psicosis. La intolerancia digestiva es menos frecuente con este fármaco que con la *quinidina*.

E. Disopiramida

1. **Acciones.** Este fármaco de clase 1A presenta acciones similares a las de la *quinidina*. La *disopiramida* produce un efecto inótropo negativo mayor que el de la *quinidina* y la *procainamida*, mucho más débil; a diferencia de éstas, la *disopiramida* causa vasoconstricción periférica. El fármaco puede producir un descenso, clínicamente importante, de la contractilidad miocárdica en los pacientes cuya función ventricular izquierda se halla previamente alterada. La *disopiramida* se utiliza en el tratamiento de las arritmias ventriculares como alternativa a la *procainamida* o la *quinidina*. Al igual que éstas, presenta también actividad de clase III.

2. **Farmacocinética.** Aproximadamente el 50% del fármaco ingerido por vía oral se excreta sin cambios por la orina. Alrededor del 30% del fármaco se convierte en el hígado en el metabolito mono-N-desalquilado, menos activo.

3. **Efectos adversos.** La *disopiramida* muestra efectos anticolinérgicos (p. ej., sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa y estreñimiento).

F. Lidocaína

Es un fármaco de clase IB, es decir, se asocia y disocia rápidamente de los canales de sodio. Las acciones de los fármacos de esta clase se manifiestan cuando el ciclo cardíaco se despolariza o descarga rápidamente. Son especialmente útiles para tratar las arritmias ventriculares. La *lidocaína*

era el fármaco de elección para el tratamiento urgente de las arritmias cardíacas.

1. Acciones. La *lidocaína*, un anestésico local, reduce la duración de la fase 3 de repolarización y del potencial de acción (fig 17.6).

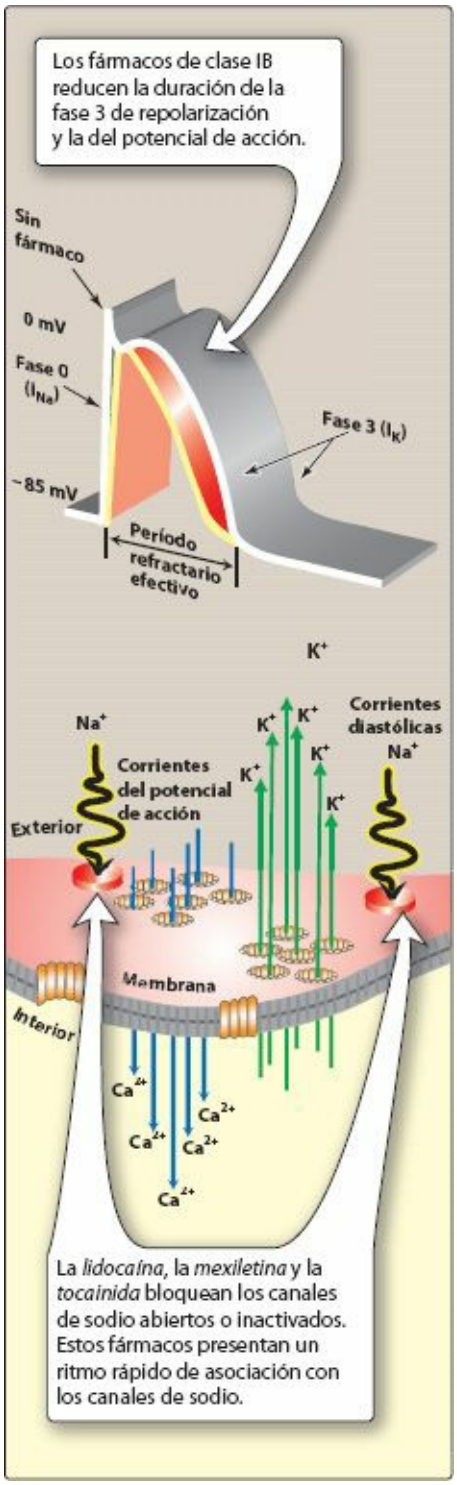


Figura 17.6
Diagrama esquemático de los efectos de los fármacos de clase IB. I_{Na} e I_K son las corrientes transmembrana debidas al desplazamiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

2. Usos terapéuticos. La *lidocaína* es útil en el tratamiento de las arritmias ventriculares que se producen durante la isquemia miocárdica, como las que surgen en el infarto de miocardio. El fármaco no enlentece de forma notable la conducción y, por tanto, ejerce un efecto escaso en las arritmias auriculares o de la unión AV.

3. Farmacocinética. La *lidocaína* se administra por vía i.v., debido a su amplia transformación en el primer paso del hígado, lo que impide su administración por vía oral. El fármaco se desalquila en el hígado y se elimina casi completamente a través de él; por lo tanto, puede ser necesario ajustar las dosis en los pacientes con disfunción hepática o que reciben fármacos que disminuyen el flujo sanguíneo hepático, como el *propranolol*.

4. Efectos adversos. La *lidocaína* presenta una relación tóxico-terapéutica bastante amplia. Altera poco la función ventricular izquierda y carece de efecto inótropo negativo. Los efectos sobre el SNC consisten en somnolencia, lenguaje confuso, parestesias, agitación, estado confusional y convulsiones. También pueden aparecer arritmias cardíacas.

G. Mexiletina y tocainida

Estos fármacos pertenecen a la clase IB, presentan acciones similares a las de la *lidocaína* y pueden administrarse por vía oral. La *mexiletina* se utiliza para el tratamiento crónico de las arritmias ventriculares asociadas con un infarto de miocardio previo. La *tocainida* se emplea en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares y posee toxicidad sobre los pulmones; también puede conducir a la fibrosis pulmonar.

H. Flecainida

Se trata de un fármaco de clase IC. Los fármacos de esta clase se disocian lentamente de los canales de sodio en reposo y ejercen unos efectos importantes, incluso con frecuencias cardíacas normales. Están autorizados para su uso en las arritmias ventriculares rebeldes, así como para la prevención del aleteo/fibrilación auricular paroxístico asociado con síntomas discapacitantes, y para la taquicardia paroxística supraventricular. Sin embargo, algunos datos recientes han arrojado serias dudas sobre la seguridad de los fármacos de clase IC.

1. Acciones. La *flecainida* suprime la fase 0 de ascenso en las fibras de Purkinje y miocárdicas (fig 17.7), produciéndose un importante enlentecimiento de la conducción en todos los tejidos cardíacos y un efecto menor sobre la duración del potencial de acción y del período refractario. El automatismo se reduce por aumento del potencial umbral, más que por descenso en la pendiente de la fase 4 de despolarización.

2. Usos terapéuticos. La *flecainida* es útil para tratar las arritmias ventriculares rebeldes, y particularmente para suprimir las extrasístoles ventriculares. Ejerce un efecto inótropo negativo que puede agravar la insuficiencia cardíaca congestiva.

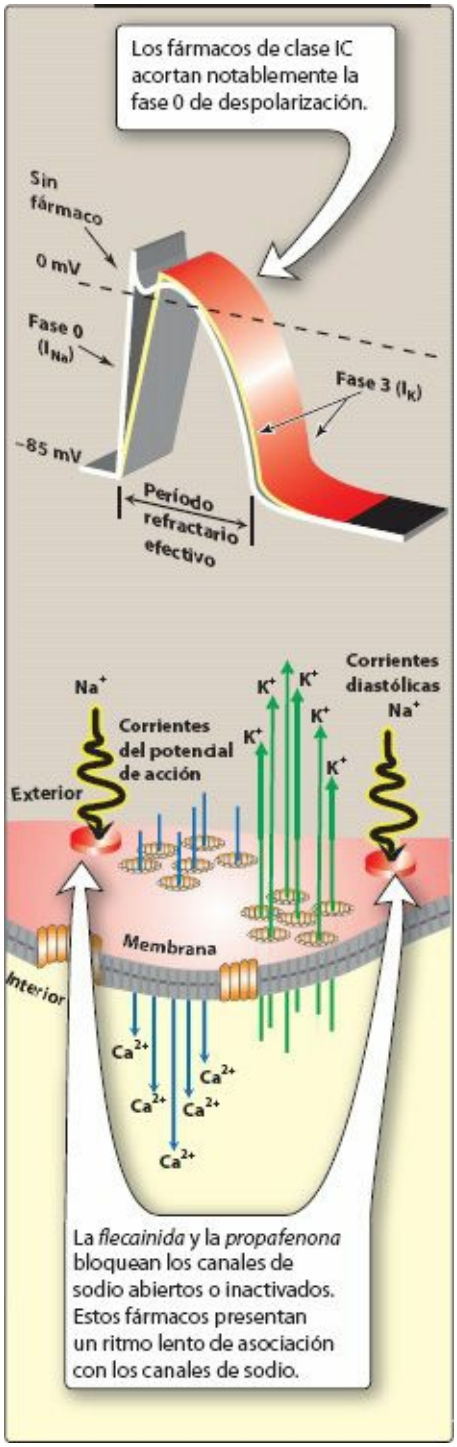


Figura 17.7
Diagrama esquemático de los efectos de los fármacos de clase IC. I_{Na} e I_K son las corrientes transmembrana debidas al desplazamiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

3. **Farmacocinética.** La *flecainida* se absorbe por vía oral, experimenta una mínima biotransformación y tiene una semivida de 16 h a 20 h.

4. **Efectos adversos.** La *flecainida* puede causar mareos, visión borrosa, cefalea y náuseas. Al igual que otros fármacos de clase IC, la *flecainida* puede agravar las arritmias preexistentes o inducir una taquicardia ventricular resistente al tratamiento y potencialmente mortal.

I. Propafenona

Las acciones de este fármaco de clase IC son similares a las de la *flecainida*. Al igual que ésta, enlentece la conducción en todos los tejidos cardíacos y se considera una sustancia antiarrítmica de

amplio espectro.

IV. ANTIARRÍTMICOS DE CLASE II

Los fármacos de clase II son antagonistas adrenérgicos β, que disminuyen la fase 4 de despolarización; por lo tanto, reducen el automatismo, prolongan la conducción AV y disminuyen la frecuencia y la contractilidad cardíacas. Los fármacos de clase II son útiles para tratar las taquiarritmias causadas por un aumento de la actividad simpática. También se emplean en el aleteo y la fibrilación auriculares y en la taquicardia de reentrada en el nódulo AV. [Nota: a diferencia de los bloqueadores de los canales de sodio, los antagonistas adrenérgicos β y los compuestos de clase III, como el *sotalol* y la *amiodarona*, se están utilizando con una frecuencia creciente.]

A. Propranolol

Este fármaco reduce la incidencia de la muerte súbita por arritmias post-infarto de miocardio (la causa más común de muerte en este grupo de pacientes). La tasa de mortalidad en el primer año después de un ataque cardíaco disminuye notablemente con el *propranolol*, debido en parte a su capacidad para prevenir las arritmias ventriculares.

B. Metoprolol

Es el antagonista adrenérgico β más utilizado en el tratamiento de las arritmias cardíacas. En comparación con el *propranolol*, reduce el riesgo de broncoespasmo. Como el *propranolol*, es ampliamente metabolizado y tiene una amplia penetración en el SNC.

C. Esmolol

Es un antagonista adrenérgico β de acción muy corta que se administra por vía i.v., para tratar las arritmias agudas que ocurren durante la cirugía o en situaciones de urgencia.

V. ANTIARRÍTMICOS DE CLASE III

Los fármacos de clase III bloquean los canales de potasio, rediciendo así la corriente de salida de este ion durante la repolarización de las células cardíacas. Estos fármacos prolongan la duración del potencial de acción sin alterar la fase 0 de despolarización ni el potencial en reposo transmembrana (fig. 17.8). En cambio, prolongan el período refractario efectivo. Todos los fármacos de clase III pueden inducir arritmias.

Los fármacos de clase IC acortan notablemente la fase 0 de despolarización.

A. Amiodarona

1. Acciones. La *amiodarona* contiene iodo y está relacionada estructuralmente con la tiroxina. Posee efectos complejos, con acciones propias de las clases I, II, III y IV. Su efecto dominante es la prolongación del potencial de acción y del período refractario. La *amiodarona* presenta acciones antianginosa y antiarrítmica.

2. Usos terapéuticos. La *amiodarona* es eficaz en el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares de carácter grave y rebelde. A pesar de su perfil de efectos adversos es el antiarrítmico que se emplea con más frecuencia.

3. Farmacocinética. La *amiodarona* se absorbe de forma incompleta tras la administración por v.o. Posee una semivida inusualmente prolongada, de varias semanas, y se distribuye ampliamente por el tejido adiposo. Es posible que no se alcance la plenitud de los efectos clínicos hasta 6 semanas

después de haberse iniciado el tratamiento.

4. Efectos adversos. La *amiodarona* tiene diversas acciones tóxicas. Después de su uso prolongado, más del 50% de los pacientes presenta efectos adversos lo suficientemente intensos como para obligar al cese del tratamiento. Sin embargo, su empleo a dosis bajas reduce la toxicidad sin pérdida de eficacia clínica. Algunos de los efectos más comunes consisten en fibrosis intersticial pulmonar, intolerancia digestiva, temblores, ataxia, mareos, hipertiroidismo o hipotiroidismo, toxicidad hepática, fotosensibilidad, neuropatía, debilidad muscular y coloración azulada de la piel por acumulación cutánea de iodo.

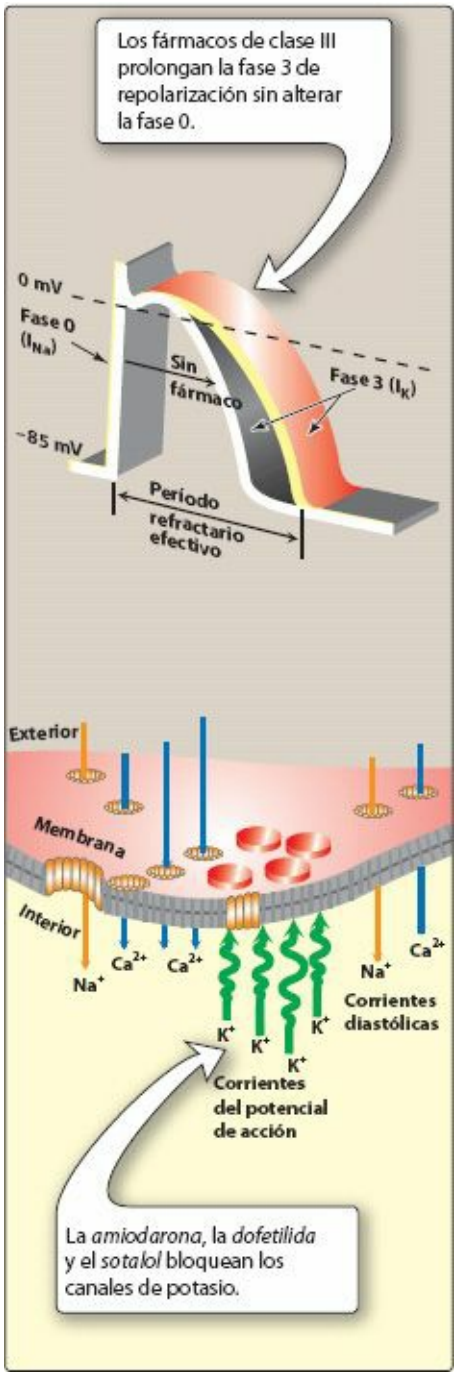


Figura 17.8
Diagrama esquemático de los efectos de los fármacos de clase III. I_{Na} e I_K son las corrientes transmembrana debidas al desplazamiento de Na^+ y K^+, respectivamente.

B. Dronedarona

La *dronedarona* es un benzofurano derivado de la *amiodarona* pero menos lipófilo y con menor acumulación tisular y menor semivida sérica que ésta. Carece de los componentes iodo responsables de las disfunciones tiroideas atribuidas a la *amiodarona*. Al igual que ésta, tiene acciones de las clases I, II, III y IV. La mayoría de sus efectos secundarios son de naturaleza gastrointestinal e incluyen náuseas, vómito y diarrea. En un estudio reciente de siete meses con pacientes que tenían fibrilación auricular la *dronedarona* fue menos eficaz que la *amiodarona* para reducir la recurrencia de dicho trastorno, pero tuvo mejor perfil de seguridad, de mane-ra específica en lo relativo a problemas tiroideos y neurológicos y ausencia de interacción con anticoagulantes orales. Sin embargo, se requieren más estudios comparativos a largo plazo con *amiodarona* para definir el sitio de la *dronedarona* en el tratamiento de la fibrilación auricular.

C. Sotalol

Se trata de un fármaco antiarrítmico de clase III que además ejerce una potente acción antagonista adrenérgica β no selectiva. Sotalol tiene dos estereoisómeros con diferente actividad farmacológica. El isómero levógiro (l-sotalol) es responsable de la actividad β-bloqueante, y d-sotalol para la acción antiarrítmica de Clase III. Está demostrado que los antagonistas adrenérgicos β reducen la mortalidad asociada con el infarto agudo de miocardio.

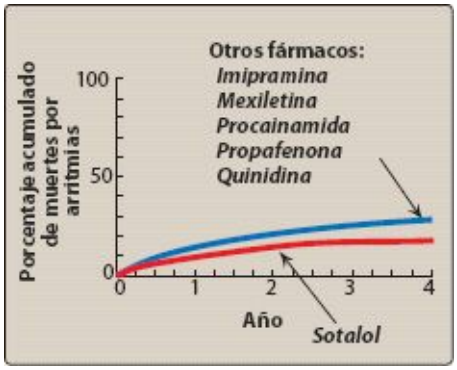


Figura 17.9
Comparación del *sotalol* con otros seis fármacos en relación con las muertes por arritmias cardíacas.

1. **Acciones.** El *sotalol* bloquea una corriente rápida de salida de potasio o rectificador tardío. Este bloqueo prolonga la repolarización y la duración del potencial de acción y, por consiguiente, el período refractario efectivo.

2. **Usos terapéuticos.** Los antagonistas adrenérgicos β se utilizan como tratamiento a largo plazo para disminuir la frecuencia de muertes súbitas después de un infarto agudo de miocardio. Poseen una discreta capacidad para suprimir las extrasístoles y para reducir las demandas de oxígeno del miocardio. Sus efectos antifibrilatorios son intensos, especialmente en el miocardio isquémico. En pacientes con taquicardia ventricular persistente, el *sotalol* ha sido más eficaz en la prevención de la reaparición de arritmias y la reducción de la mortalidad que la *imipramina,* la *mexiletina*, la *procainamida*, la *propafenona* o la *quinidina* (fig 17.9).

3. **Efectos adversos.** Este fármaco posee además la tasa más baja de efectos adversos agudos o a largo plazo. Como ocurre con todos los fármacos que prolongan el intervalo QT, el síndrome de *torsades de pointes* es un efecto adverso potencialmente grave que se observa típicamente en el 3%-4% de los pacientes.

C. Dofetilida

Este fármaco puede usarse como sustancia antiarrítmica de primera elección en los pacientes con fibrilación auricular persistente e insuficiencia cardíaca, o en aquéllos con arteriopatía coronaria y disfunción ventricular izquierda. Debido al riesgo proarrítmico, el inicio del tratamiento con *dofetilida* queda limitado a los pacientes hospitalizados, y su prescripción, a los especialistas que han realizado una sesión de adiestramiento específico regulada por el fabricante. Junto a la *amiodarona* y los antagonistas adrenérgicos β, la *dofetilida* es el único fármaco antiarrítmico que recomiendan los expertos para el tratamiento de la fibrilación auricular en una amplia variedad de pacientes. Su semivida es de 10 h, y su excreción tiene lugar a través de la orina: el 80% como fármaco sin cambios y el 20% en forma de metabolitos inactivos o con actividad mínima.

VI. ANTIARRÍTMICOS DE CLASE IV

Los fármacos de clase IV son bloqueadores de los canales de calcio (v. pág. 236). Disminuyen la corriente de entrada vehiculada por el calcio y enlentecen la fase 4 de despolarización espontánea. También enlentecen el transporte en los tejidos dependientes de las corrientes de calcio, como el nódulo AV (fig 17.10). Aunque existen canales de calcio sensibles al voltaje en muchos tejidos diferentes, el principal efecto de los fármacos bloqueadores de estos canales se produce sobre el músculo liso vascular y el corazón.

A. Verapamilo y diltiazem

La acción del *verapamilo* es mayor sobre el corazón que sobre el músculo liso vascular; en cambio, la acción del *nifedipino*, un bloqueador de los canales de calcio que se emplea para tratar la hipertensión (v. pág. 236), es más intensa sobre el músculo liso vascular que sobre el corazón. La acción del *diltiazem* es intermedia en relación con las dos anteriores.

1. **Acciones.** El calcio entra en las células por canales sensibles al volta-je y por canales regulados por receptores controlados por la unión de agonistas, como las catecolaminas, situados en la membrana. Los bloqueadores de los canales de calcio, como el *verapamilo* y el *diltiazem*, son más eficaces frente a los canales sensibles al voltaje, y provocan un descenso de la corriente lenta de entrada, que desencadena la contracción cardíaca. El *verapamilo* y el *diltiazem* se unen sólo a los canales abiertos despolarizados e impiden la repolarización hasta que el fármaco se disocia del canal, es decir, son dependientes del uso y su bloqueo es más eficaz cuando el corazón se contrae rápidamente, debido a que en el corazón que late a un ritmo normal los canales de calcio disponen de tiempo para repolarizarse y el fármaco unido se disocia del canal antes del siguiente pulso de conducción. Al disminuir la corriente de entrada vehiculada por el calcio, el *verapamilo* y el *diltiazem* enlentecen la conducción y prolongan el período refractario efectivo en los tejidos dependientes de las corrientes de calcio, como el nódulo AV. Estos fármacos son eficaces para tratar las arritmias que deben atravesar los tejidos cardíacos dependientes del calcio.

2. **Usos terapéuticos.** El *verapamilo* y el *diltiazem* son más eficaces para tratar las arritmias auriculares que las arritmias ventriculares. Son útiles en la taquicardia supraventricular de reentrada y en la reducción del ritmo ventricular en el aleteo y la fibrilación auriculares. Además, se emplean para tratar la hipertensión y la angina.

3. **Farmacocinética.** El *verapamilo* y el *diltiazem* se absorben tras su administración por v.o. El *verapamilo* se metaboliza ampliamente en el hígado, y por esta razón hay que ser precavidos al prescribirlo a los pacientes con disfunción hepática.

4. **Efectos adversos.** El *verapamilo* y el *diltiazem* tienen propiedades isótropas negativas y pueden estar contraindicados en los pacientes cuya función cardíaca está alterada previamente. Ambos

fármacos disminuyen la presión arterial por vasodilatación periférica, efecto benéfico para tratar la hipertensión.

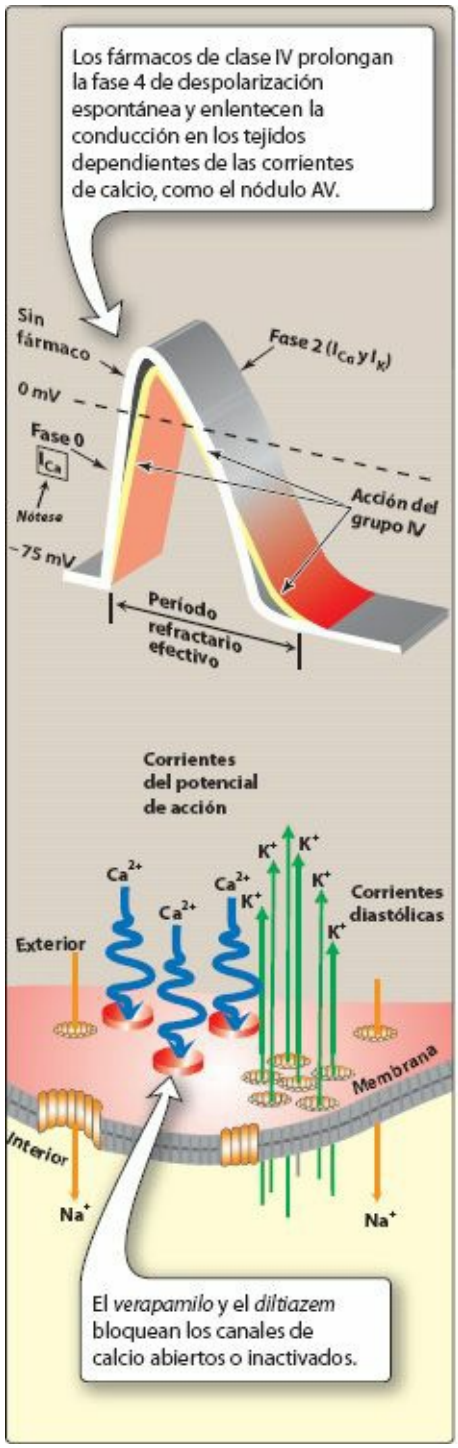


Figura 17.10
Diagrama esquemático de los efectos de los fármacos de clase IV. I_{Ca} e I_K son las corrientes transmembrana debidas al desplazamiento de Ca^+ y K^+, respectivamente.

VII. OTROS ANTIARRÍTMICOS

A. Digoxina

La *digoxina* reduce la duración del período refractario en las células miocárdicas auriculares y ventriculares, además de prolongar el período refractario efectivo y disminuir la velocidad de conducción en el nódulo AV. Se utiliza para controlar la frecuencia de la respuesta ventricular en la

fibrilación y el aleteo auriculares. A concentraciones tóxicas, la *digoxina* provoca extrasístoles ventriculares que pueden conducir a la taquicardia y la fibrilación ventriculares. [Nota: esta arritmia suele tratarse con *lidocaína* o *fenitoína*.]

B. Adenosina

Es un nucleósido natural, pero a dosis altas disminuye la velocidad de conducción, prolonga el período refractario y disminuye el automatismo en el nódulo AV. La *adenosina* administrada por vía i.v., es el fármaco de elección para tratar la taquicardia supraventricular aguda. Tiene una baja toxicidad, aunque provoca rubefacción, dolor torácico e hipotensión. La duración de acción de la *adenosina* es extremadamente corta (unos 15 s).

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta:

17.1 Un hombre de 66 años sufrió un infarto de miocardio. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería idóneo para un tratamiento profiláctico de las arritmias?

A. Lidocaína.
B. Metoprolol.
C. Procainamida.
D. Quinidina.
E. Verapamilo.

Respuesta correcta = B. Los antagonistas adrenérgicos β, como el metoprolol, previenen las arritmias cardíacas subsiguientes a un infarto de miocardio. Ninguno de los otros fármacos es particularmente eficaz para prevenir dichas arritmias.

17.2 Se puede conseguir con mayor probabilidad la supresión de las arritmias secundarias a un foco de reentrada si el fármaco

A. ejerce efectos vagomiméticos sobre el nódulo AV.
B. es un antagonista adrenérgico β.
C. convierte un bloqueo unidireccional en otro bidireccional.
D. enlentece la conducción auricular.
E. posee efectos atrópicos sobre el nódulo AV.

Respuesta correcta = C. La hipótesis actual es que la arritmia de reentrada se produce como consecuencia del músculo cardíaco dañado, de modo que la conducción se enlentece sólo en una dirección a través del área lesionada. Un fármaco que impida la conducción en ambas direcciones en dicha área interrumpe la arritmia de reentrada. Los fármacos antiarrítmicos de clase I, como la lidocaína, pueden producir un bloqueo bidireccional. Las otras opciones se refieren a fármacos que no ejercen efectos directos sobre la dirección del bloqueo de conducción a través del miocardio dañado.

17.3 Un hombre de 57 años recibe tratamiento para su arritmia auricular. El paciente se queja de cefalea, mareos y acúfenos. ¿Cuál de los siguientes fármacos antiarrítmicos es la causa más probable de estos efectos adversos?

A. Amiodarona.
B. Procainamida.
C. Propranolol.
D. Quinidina.

E. Verapamilo.

Respuesta correcta = D. El grupo de síntomas constituido por cefalea, mareos y acúfenos es característico del quininismo, producido por la quinidina. Los otros fármacos tienen efectos adversos característicos, pero no de este determinado tipo.

17.4 Una mujer de 58 años recibe tratamiento para la supresión crónica de su arritmia ventricular. Después de 2 meses de tratamiento, la paciente se queja de astenia persistente. En la exploración física se observa que la frecuencia cardíaca en reposo es 10 latidos/min inferior a la registrada anteriormente. La piel está fría y viscosa al tacto. Los datos de laboratorio muestran unos niveles bajos de tiroxina y cifras altas de hormona tiroestimulante. ¿Cuál de los siguientes fármacos antiarrítmicos es la causa probable de estos signos y síntomas?

A. Amiodarona.

B. Procainamida.

C. Propranolol.

D. Quinidina.

E. Verapamilo.

Respuesta correcta = A. La paciente presenta síntomas de hipotiroidismo, que a menudo se asocia al tratamiento con amiodarona. El propranolol puede disminuir la frecuencia cardíaca, pero no provoca alteraciones de la función tiroidea. Es poco probable que los otros fármacos antiarrítmicos citados causen hipotiroidismo.

Antianginosos 18

I. GENERALIDADES

La aterosclerosis de las arterias coronarias, también llamada arteriopatía coronaria o cardiopatía isquémica, es la causa más común de muerte en todo el mundo. Los pacientes suelen morir por insuficiencia debida a infarto del miocardio (necrosis tisular) o arritmias. La arteriopatía coronaria puede presentarse en distintas formas, como angina de pecho, síndrome coronario agudo, arritmias, disnea y otras. La angina de pecho consiste en un súbito dolor torácico característico, intenso y opresivo, que puede irradiar al cuello, la mandíbula, la espalda o los brazos. Su causa es una insuficiencia del flujo sanguíneo coronario para subvenir a las necesidades de oxígeno del miocardio, situación que conduce a la isquemia. El desequilibrio entre el aporte y la utilización del oxígeno puede ocurrir durante el ejercicio, por espasmo del músculo liso vascular u obstrucción de los vasos por lesiones ateroscleróticas. Estos episodios transitorios (entre 15 s y 15 min) de isquemia miocárdica no causan la muerte celular, como sí ocurre en el infarto de miocardio. Tres clases de fármacos, solos o combinados, son eficaces para tratar a los pacientes con angina estable: los nitratos orgánicos, los antagonistas adrenérgicos β y los bloqueantes de los canales de calcio (fig. 18-1). Estos agentes disminuyen las demandas de oxígeno del miocardio a partir de la variación la presión arterial, el retorno venoso y la frecuencia y contractilidad cardíacas. Las modificaciones del estilo de vida y de los factores de riesgo, especialmente el abandono del tabaco, son también importantes para el tratamiento de la angina. [Nota: otras opciones para tratar la angina de pecho, además de las farmacológicas, son la angioplastia y la derivación aortocoronaria.]

II. TIPOS DE ANGINA

La angina de pecho presenta tres patrones relacionados entre sí: *1)* angina estable o típica; *2)* angina inestable y *3)* angina de Prinzmetal o angina variante. Estos patrones se producen por combinaciones variables de una demanda miocárdica mayor y una perfusión menor.

A. Angina estable

Se trata del tipo más común y, por lo tanto, se denomina típica. Se caracteriza por una sensación de quemazón, peso u opresión en el tórax. Su causa es el descenso de la perfusión coronaria ante una obstrucción fija producida por aterosclerosis coronaria. El corazón se vuelve vulnerable a la isquemia cuando aumentan las demandas, como en el caso del ejercicio físico, la excitación emocional o cualquier otra causa de aumento del trabajo cardíaco. La angina de pecho típica es aliviada con prontitud por reposo o *nitroglicerina*, que reduce la demanda de oxígeno del miocardio. Cuando el patrón de los dolores precordiales y la cantidad de esfuerzo necesaria para inducir el dolor no cambia de un día a otro o de una semana a otra, se habla de “angina estable”. Es posible que algunos episodios isquémicos no se vinculen con dolor (angina silenciosa). [Nota: El diagnóstico se establece con monitoreo Holter.]

NITRATOS ORGÁNICOS

Isosorbide dinitrate DILATRATE-SR, ISORDIL
Isosorbide mononitrate IMDUR, ISMO
Nitroglycerin NITRO-BID, NITRO-DUR, NITROLINGUAL, NITROSTAT

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β

Acebutolol SECTRAL
Atenolol TENORMIN
Metoprolol LOPRESSOR, TOPROL-XL
Propranolol INDERAL

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Amlodipine NORVASC
Diltiazem CARDIZEM
Felodipine PLENDIL
Nicardipine CARDENE
Nifedipine PROCARDIA
Verapamil CALAN, ISOPTIN

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE SODIO

Ranolazine RANEXA

Figura 18.1
Resumen de los antianginosos.

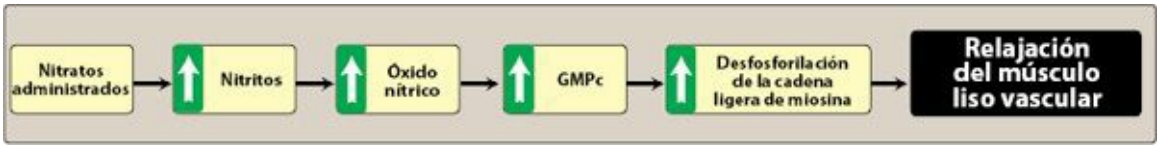


Figure 18.2
Efectos de nitratos y nitritos sobre el músculo liso. cGMP = cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate.

B. Angina inestable

La angina inestable ocupa una posición media entre la angina estable y el infarto de miocardio. En la angina inestable, los episodios de dolor torácico se producen con una frecuencia creciente y ante esfuerzos cada vez menores. Cualquier episodio de angina en reposo que dure más de 20 min, cualquier angina de nuevo inicio, cualquier angina creciente ("en crescendo"), e incluso el desarrollo repentino de falta de aire, es sugerente de angina inestable. Los síntomas no se alivian con el reposo o la *nitroglicerina*. La angina inestable requiere el ingreso en el hospital y un tratamiento más enérgico para evitar la muerte o la progresión hacia el infarto de miocardio.

C. Angina de Prinzmetal, variante o vasoespástica

Es un tipo poco frecuente de angina episódica que ocurre en reposo y se debe a un espasmo de las arterias coronarias. Los síntomas se producen por espasmo de las arterias coronarias al disminuir el flujo sanguíneo cardiaco. Aunque los pacientes con este tipo de angina pueden presentar una aterosclerosis coronaria significativa, los ataques de angina no guardan relación con el ejercicio físico, la frecuencia cardiaca o la presión arterial. La angina de Prinzmetal suele responder rápidamente a la administración de vasodilatadores coronarios, como la *nitroglicerina* y los bloqueantes de los canales de calcio.

D. Tipos mixtos de angina

Los pacientes con arteriopatía coronaria avanzada pueden presentar episodios anginosos durante el ejercicio físico y también en reposo, hecho que sugiere la existencia de una obstrucción fija asociada a una disfunción endotelial.

E. Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo es una urgencia, que suele deberse a la rotura de una placa aterosclerótica y la trombosis parcial o completa de una arteria coronaria. La mayoría de los casos ocurren por rotura de una lesión aterosclerótica tipificada por un depósito grande de lípido; numerosas células inflamatorias; y una capa fibrosa delgada (placa blanda). Este episodio es seguido por activación de plaquetas de la cascada de coagulación y vasoconstricción. El proceso culmina en trombosis intraluminal y oclusión vascular. Si el trombo ocluye la mayor parte del vaso y si la oclusión no se trata, puede ocurrir necrosis del músculo cardiaco (infarto del miocardio). El síndrome coronario agudo puede presentarse como infarto miocárdico con elevación del segmento ST (IMEST), infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (IMSEST) o como angina inestable, sin aumentos de enzimas o biomarcadores de necrosis miocárdica. El infarto del miocardio (necrosis) es tipificado por aumentos en los valores séricos de biomarcadores de necrosis miocárdica.

III. NITRATOS ORGÁNICOS

Los nitratos (y nitritos) orgánicos que se utilizan en el tratamiento de la angina de pecho son ésteres ácidos simples, nítricos y nitrosos, del glicerol. Estos fármacos difieren en su volatilidad. Por ejemplo, el *dinitrato de isosorbida* y el *mononitrato de isosorbida* tienen carácter sólido a temperatura ambiente; la *nitroglicerina* es moderadamente volátil, y el *nitrito de amilo* es extremadamente volátil. Estos compuestos reducen rápidamente las demandas de oxígeno del miocardio, con alivio inmediato de los síntomas. Son eficaces en la angina estable o inestable, así como en la angina variante.

A. Mecanismo de acción

Los nitratos reducen la vasoconstricción o espasmo coronario y aumentan la perfusión del miocardio al relajar las arterias coronarias. Además, relajan las venas y disminuyen la precarga y el consumo de oxígeno del miocardio. Se cree que los nitratos orgánicos como la *nitroglicerina*, que se conoce también como *trinitrato de glicerilo*, relajan el músculo liso vascular por su conversión intracelular en iones nitrito, y luego en óxido nítrico, que a su vez activa la guanilato ciclasa y aumenta el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en las células[1]. El aumento de GMPc conduce en último término a la desfosforilación de la cadena ligera de miosina, con relajación del músculo liso vascular (fig. 18-2).

B. Efectos sobre el sistema cardiovascular

Todos estos fármacos son eficaces, pero difieren en cuanto al comienzo de su acción y al ritmo de eliminación. Para el alivio rápido de un ataque de angina de pecho precipitado por el ejercicio o por un estrés emocional, el fármaco de elección es la *nitroglicerina* sublingual (en comprimidos o *spray*). A dosis terapéuticas, la *nitroglicerina* ejerce dos efectos importantes. En primer lugar, dilata las venas principales, con estancamiento venoso y disminución de la precarga (retorno venoso al corazón) y el trabajo cardíaco. En segundo lugar, la *nitroglicerina* dilata los vasos coronarios, con aumento del aporte sanguíneo al miocardio. La *nitroglicerina* disminuye el consumo de oxígeno del miocardio por reducción del trabajo cardíaco.

C. Farmacocinética

El intervalo hasta el comienzo de la acción de estos fármacos varía entre 1 min para la *nitroglicerina* y más de 1 h para el *mononitrato de isosorbida* (fig. 18-3). La *nitroglicerina* experimenta un importante metabolismo de primer paso en el hígado. Por lo tanto, es habitual administrarla por vía sublingual o mediante parche transdérmico, evitando así el mecanismo de eliminación hepático. El aumento de la biodisponibilidad y la acción prolongada del *mononitrato de isosorbida* se deben a su estabilidad frente a la disociación hepática. El *dinitrato de isosorbida* oral experimenta una desnitración para convertirse en dos mononitratos, ambos con actividad antianginosa.

[1]Véase capítulo 13 en ***Bioquímica: Lippincott's Illustrated Reviews*** (4.ª ed.) para consultar el papel del óxido nítrico en la producción del GMPc.

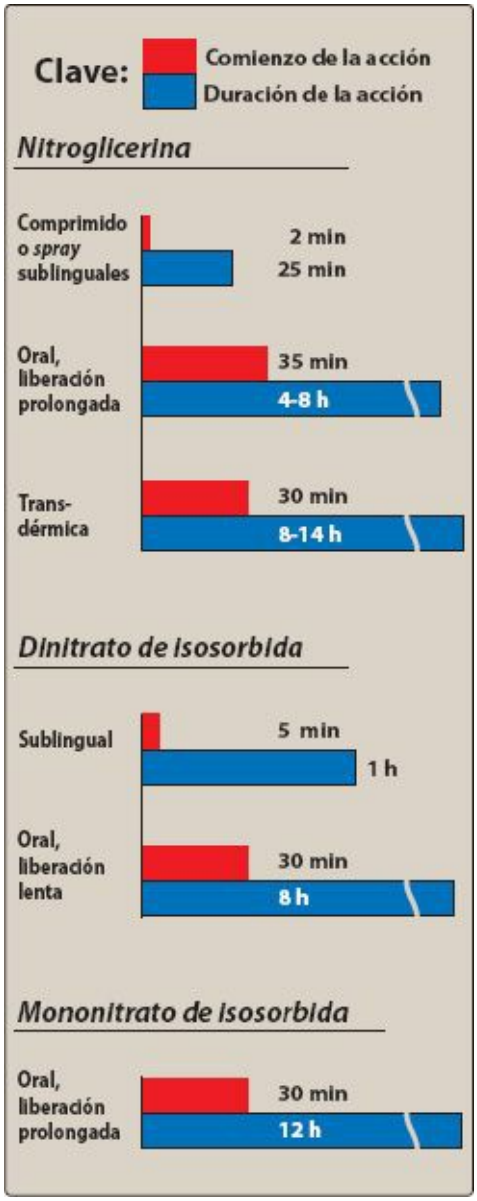


Figura 18.3
Intervalo hasta el efecto máximo y duración de la acción de algunos preparados habituales de nitratos orgánicos.

D. Efectos adversos

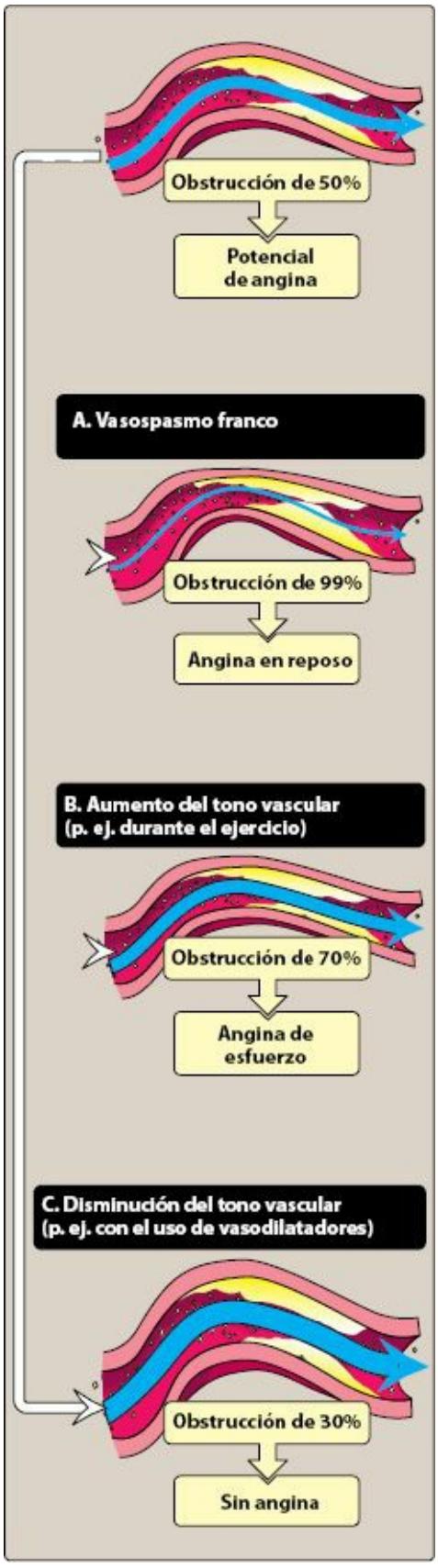
El efecto adverso más común de la *nitroglicerina*, como de los demás nitratos, es la cefalea. Entre el 30% y el 60% de los pacientes que reciben tratamiento intermitente con nitratos de acción prolongada sufre cefaleas. Las dosis altas de nitratos orgánicos también pueden producir hipotensión postural, enrojecimiento facial y taquicardia. El *sildenafilo* potencia la acción de los nitratos, de modo que la combinación de ambos está contraindicada debido a la peligrosa hipotensión que puede sobrevenir.

E. Tolerancia

La tolerancia a las acciones de los nitratos se desarrolla rápidamente. Los vasos sanguíneos se desensibilizan a la vasodilatación. Para vencer la tolerancia puede mantenerse diariamente un «intervalo libre de nitratos» que permita recuperar la sensibilidad al fármaco. Este intervalo es típicamente de 10 h a 12 h, habitualmente durante la noche porque las demandas cardíacas son menores durante las horas nocturnas. Los parches de *nitroglicerina* se llevan durante 12 h y luego se retiran durante otras 12 h. Sin embargo, la angina variante empeora a primeras horas de la mañana, quizás como consecuencia del brote circadiano de las catecolaminas. El intervalo libre de nitratos debe realizarse a última hora de la tarde en estos casos. Los pacientes que continúan con angina a pesar del tratamiento con nitratos pueden mejorar con la adición de un fármaco de otra clase.

IV. ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS β

Estos fármacos disminuyen las demandas de oxígeno del miocardio a través de la reducción del ritmo y la fuerza contráctiles. Suprimen la activación del corazón por su efecto antagonista β_1 y reducen el trabajo cardíaco al disminuir la frecuencia, la contractilidad y el gasto cardíacos, así como la presión arterial. Con los antagonistas adrenérgicos β se reducen las demandas de oxígeno del miocardio, tanto durante el ejercicio como en reposo. El *propranolol* es el prototipo de esta clase de compuestos, pero no es cardioselectivo, razón por la cual son preferibles otros antagonistas adrenérgicos β, como el *metoprolol* o el *atenolol*. [Nota: todos los antagonistas adrenérgicos β dejan de ser selectivos a dosis altas y pueden inhibir los receptores β_2. Es muy importante recordar esta particularidad en el caso de los pacientes asmáticos.] Los agentes con actividad simpaticomimética intrínseca (p. ej., el *pindolol*) son menos eficaces, y debe evitarse su uso en la angina de pecho. Los antagonistas adrenérgicos β reducen la frecuencia y la gravedad de los ataques anginosos. Estos fármacos, particularmente útiles en el tratamiento de los pacientes con infarto de miocardio, mejoran la supervivencia. Los antagonistas adrenérgicos β pueden utilizarse junto con los nitratos para aumentar la duración y la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, están contraindicados en los pacientes con asma, diabetes, bradicardia intensa, vasculopatías periféricas o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. [Nota: es importante no suspender bruscamente el tratamiento con antagonistas adrenérgicos β, sino reducir gradualmente las dosis durante 5 a 10 días para evitar la angina o hipertensión de rebote.]


Obstrucción de 50%
Potencial de angina
A. Vasospasmo franco
Obstrucción de 99%
Angina en reposo
B. Aumento del tono vascular (p. ej. durante el ejercicio)
Obstrucción de 70%
Angina de esfuerzo
C. Disminución del tono vascular (p. ej. con el uso de vasodilatadores)
Obstrucción de 30%
Sin angina

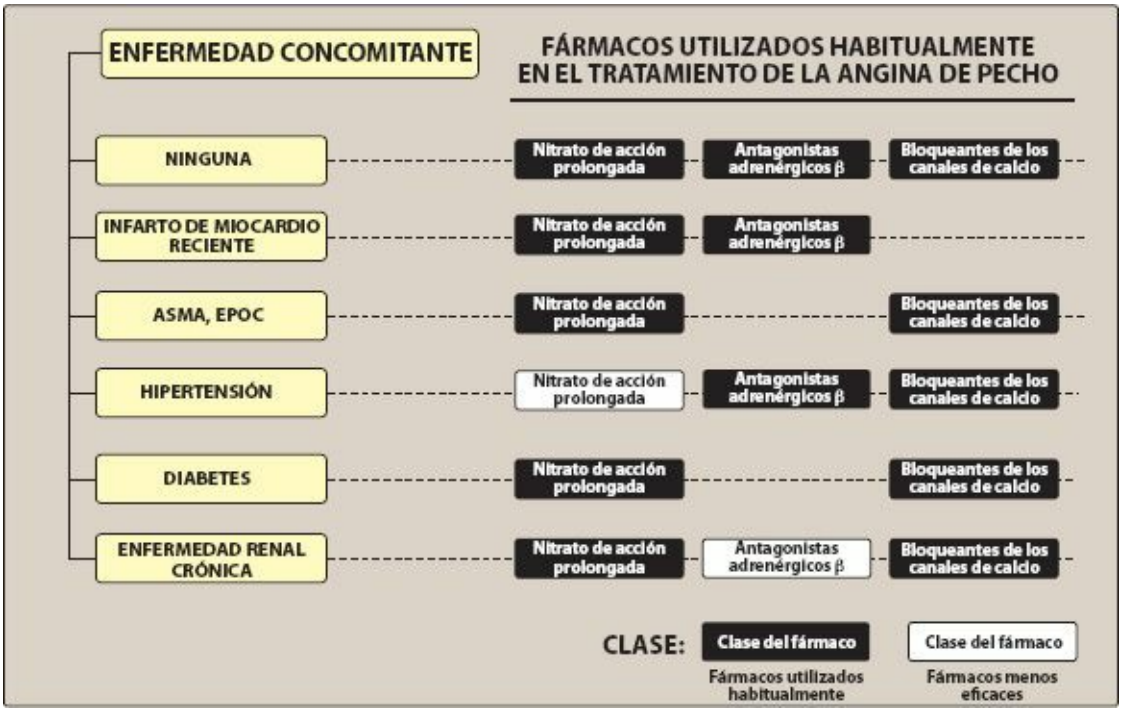


Figura 18.4
Flujo sanguíneo en una arteria coronaria parcialmente bloqueada por placas ateroscleróticas. Tratamiento de la angina en pacientes con enfermedades concomitantes. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

V. BLOQUADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

El calcio es esencial en la contracción muscular. El flujo de entrada de calcio aumenta en la isquemia a causa de la despolarización de la membrana producida por la hipoxia. A su vez, este aumento promueve la actividad de diversas enzimas que consumen trifosfato de adenosina (ATP), agotando así las reservas energéticas y empeorando la isquemia. Los bloqueadores de los canales de calcio protegen el tejido por inhibición de la entrada de calcio en las células cardíacas y musculares lisas de los lechos arteriales coronario y sistémico. Todos los bloqueadores de los canales de calcio son vasodilatadores arteriales que reducen el tono del músculo liso y la resistencia vascular. (V. pág. 236 para una descripción del mecanismo de acción de este grupo de fármacos.) A dosis clínicas, estos agentes influyen principalmente en la resistencia del músculo liso vascular y en el miocardio. [Nota: el *verapamilo* actúa sobre el miocardio, mientras que el *nifedipino* actúa preferentemente sobre el músculo liso de los vasos periféricos. El *diltiazem* tiene una acción inter-media a este respecto.] Todos los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la presión arterial, y pueden empeorar la insuficiencia cardíaca por su efecto inótropo negativo. [Nota: la angina variante causada por un espasmo coronario espontáneo (con el ejercicio o en reposo; fig. 18-4), más que por un aumento de los requerimientos de oxígeno del miocardio, se controla mediante los nitratos orgánicos o los bloqueadores de los canales de calcio; los antagonistas adrenérgicos β están contraindicados en estos casos.]

A. Nifedipino

El *nifedipino*, un derivado de la dihidropiridina, actúa principalmente como vasodilatador arteriolar. Este fármaco ejerce un efecto mínimo sobre la conducción o la frecuencia cardíacas. Otros principios activos de esta clase, como el *amlodipino*, el *nicardipino* y el *felodipino*, poseen unas características cardiovasculares similares, a excepción del *amlodipino*, que no influye sobre la frecuencia o el gasto cardíacos. El *nifedipino* se administra por v. o., generalmente en comprimidos

de liberación prolongada. Se metaboliza en el hígado, y los metabolitos resultantes se eliminan por la orina y las heces. El efecto vasodilatador del *nifedipino* es útil en el tratamiento de la angina variante causada por espasmos coronarios espontáneos. Los efectos adversos de la acción vasodilatadora del *nifedipino* son: rubefacción, cefalea, hipotensión y edemas periféricos. Al igual que ocurre con todos los bloqueadores de los canales de calcio, el estreñimiento constituye un problema con este fármaco. Dado que su acción antagonista del simpático es escasa o nula, el *nifedipino* puede causar taquicardia refleja si la vasodilatación periférica es acentuada. [Nota: el consenso general es que deben evitarse las dihidropiridinas de acción corta en caso de arteriopatía coronaria.]

B. Verapamilo

Se trata de una difenilalquilamina que enlentece directamente la conducción auriculoventricular (AV) y disminuye la frecuencia y contractilidad cardíacas, la presión arterial y las demandas de oxígeno. Su efecto inótropo negativo es mayor que el del *nifedipino*, aunque es un vasodilatador más débil. El fármaco se metaboliza completamente en el hígado, de modo que hay que tener la precaución de ajustar las dosis en los pacientes con disfunción hepática. El *verapamilo* está contraindicado en los pacientes con depresión de la función cardíaca o anomalías de la conducción AV. También produce estreñimiento. El *verapamilo* incrementa los niveles de *digoxina*, razón por la que deben usarse con precaución en los pacientes que la reciben.

C. Diltiazem

Este fármaco posee efectos cardiovasculares similares a los del *verapamilo*. Ambos enlentecen la conducción AV y disminuyen el ritmo de descarga del marcapasos sinusal. El *diltiazem* reduce la frecuencia cardíaca, aunque en menor grado que el *verapamilo*, y la presión arterial; además, puede aliviar los espasmos de las arterias coronarias, característica que le confiere utilidad en los pacientes con angina variante. Se metaboliza completamente en el hígado. La incidencia de efectos adversos es baja (la misma que el resto de bloqueantes de los canales de calcio). Las interacciones con otros fármacos son iguales a las indicadas para el *verapamilo*.

VI. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE SODIO

A. Ranolazina

La *ranolazina* inhibe la fase tardía de la corriente de sodio (INa tardía), con lo que mejora la ecuación de suministro y demanda de oxígeno. La inhibición de la INa tardía reduce la sobrecarga intracelular de sodio y calcio, y en consecuencia mejora el funcionamiento diastólico. La *ranolazina* está indicada para el tratamiento de la angina crónica, y puede usarse sola o en combinación con otros tratamientos habituales, pero se utiliza más a menudo como una alternativa en pacientes anginosos en quienes han fracasado todas las demás terapias contra la angina. No debe emplearse para tratar un ataque agudo de ésta.

En la figura 18-5 se resume el tratamiento de la angina en pacientes con enfermedades concurrentes, y en la figura 18-6 se presentan lineamientos terapéuticos para pacientes con angina estable.

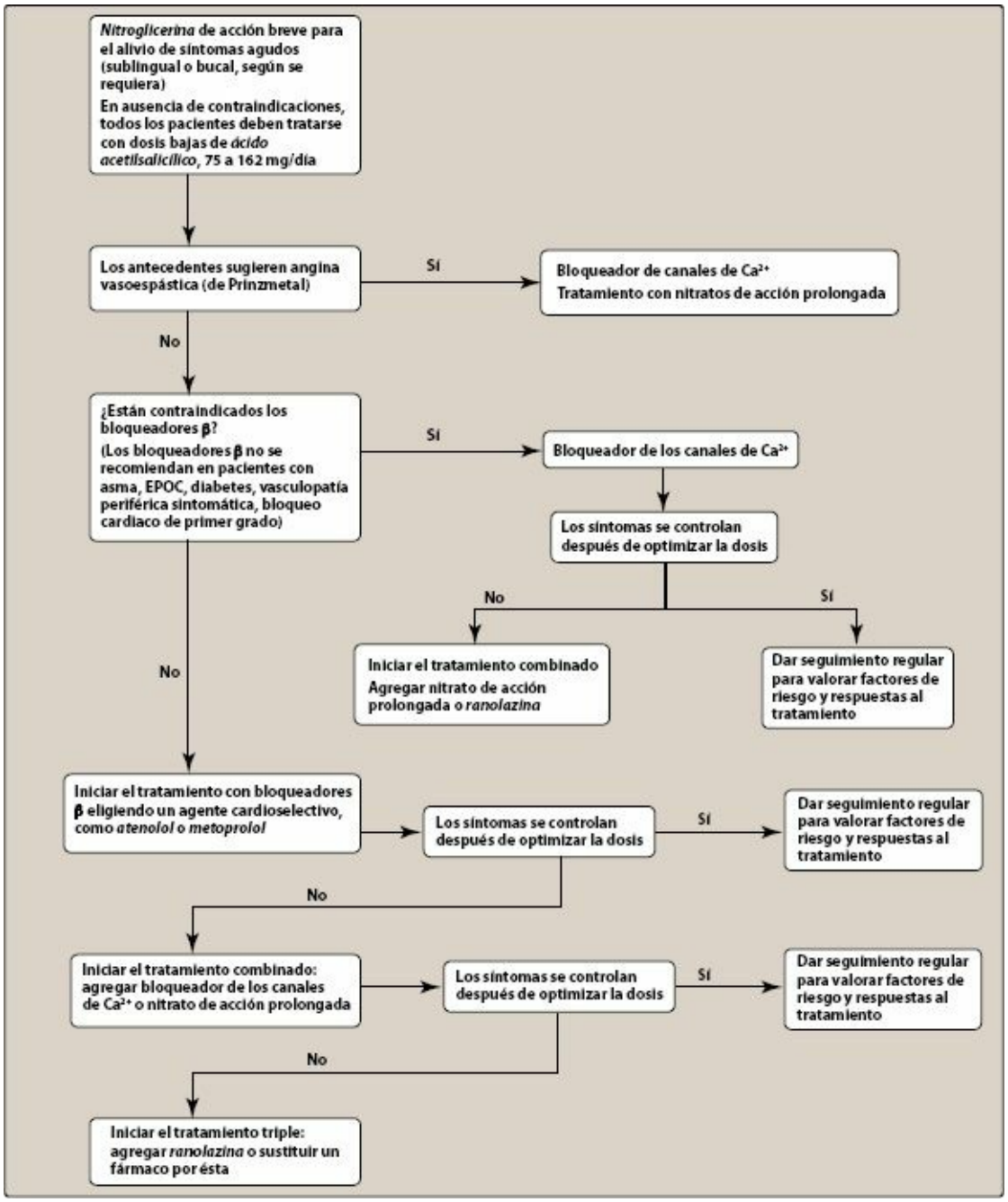


Figura 18.6
Lineamientos terapéuticos para mejorar los síntomas en pacientes con angina estable. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

18.1 Un paciente de 56 años se queja dolor torácico después de cualquier ejercicio prolongado y se le diagnostica de angina aterosclerótica. Se le prescribe nitroglicerina sublingual para el tratamiento del dolor torácico agudo. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos es probable que experimente el enfermo?

A. Hipertensión

B. Cefalea pulsátil

C. Bradicardia

D. Disfunción sexual

E. Anemia

Respuesta correcta = B. La nitroglicerina causa cefalea pulsátil en el 30%-60% de los casos. Las otras opciones son incorrectas.

18.2 El paciente descrito en 18-1 recibe también propranolol para prevenir los episodios de angina. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos de la nitroglicerina sublingual puede prevenirse gracias al beneficio adicional que aporta el antagonista adrenérgico β?

A. Mareos
B. Metahemoglobinemia
C. Cefalea pulsátil
D. Taquicardia refleja
E. Edemas

Respuesta correcta = D. La nitroglicerina puede ausar una taquicardia refleja debido a sus propiedades vasodilatadoras. Este reflejo se anula por la acción del propranolol. En cuanto al resto de efectos citados, o bien no se evitan con el propanolol o bien no son producidos por la nitroglicerina (edemas).

18.3 Durante varios años, un hombre de 68 años ha sido tratado satisfactoriamente de su angina de esfuerzo. Recientemente se despierta por la noche con dolor torácico. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería útil para prevenir esta angina nocturna?

A. Nitrito de amilo
B. Nitroglicerina (sublingual)
C. Nitroglicerina (transdérmica)
D. Esmolol
E. Hidralazina

Respuesta correcta = C. La nitroglicerina transdér-mica puede mantener los niveles sanguíneos durante períodos de hasta 24 h. Sin embargo, dado que se produce tolerancia, se recomienda retirar el parche al cabo de 10-12 h para recuperar la sensibilidad. El nitrito de amilo, la nitroglicerina sublingual y el esmolol tienen acciones de corta duración. La hidralazina realmente puede precipitar un ataque de angina.

Antihipertensivos 19

I. GENERALIDADES

La hipertensión se define como una presión arterial sistólica (PAS) que se mantiene por encima de 140 mm Hg, o una presión arterial diastólica (PAD) que se mantiene por encima de 90 mm Hg. La hipertensión es consecuencia de un aumento de tono del músculo liso vascular periférico, con aumento de la resistencia arteriolar y menor capacidad del sistema venoso. En la mayoría de los casos se desconocen las causas del aumento del tono vascular. La elevación de la presión arterial es un trastorno extremadamente frecuente que afecta aproximadamente al 15% de la población en Estados Unidos (60 millones de personas). Aunque muchos de estos individuos no presentan síntomas, la hipertensión crónica, sistólica o diastólica, puede originar accidentes vasculares cerebrales (ictus), insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y lesión renal. La incidencia de morbilidad y mortalidad decae significativamente cuando la hipertensión se diagnostica pronto y se trata adecuadamente. En relación con la naturaleza progresiva de la hipertensión, se clasifica en cuatro categorías, que orientan la pauta a seguir en el tratamiento (v. fig. 19.2).

II. ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN

Aunque la hipertensión puede ser secundaria a otros procesos patológicos, más del 90% de los pacientes presenta hipertensión esencial, un trastorno de origen desconocido que afecta al mecanismo regulador de la presión arterial. Los antecedentes familiares de hipertensión aumentan las probabilidades de que un individuo desarrolle la enfermedad hipertensiva. La incidencia de hipertensión esencial es cuatro veces mayor en las personas de raza negra que en las de raza blanca. En las personas de mediana edad, afecta con más frecuencia a los hombres que a las mujeres, y la prevalencia aumenta con la edad y la obesidad. Los factores ambientales, como el estilo de vida estresante, la ingesta elevada de sodio en la dieta y el tabaquismo, aumentan la predisposición del individuo a padecer hipertensión.

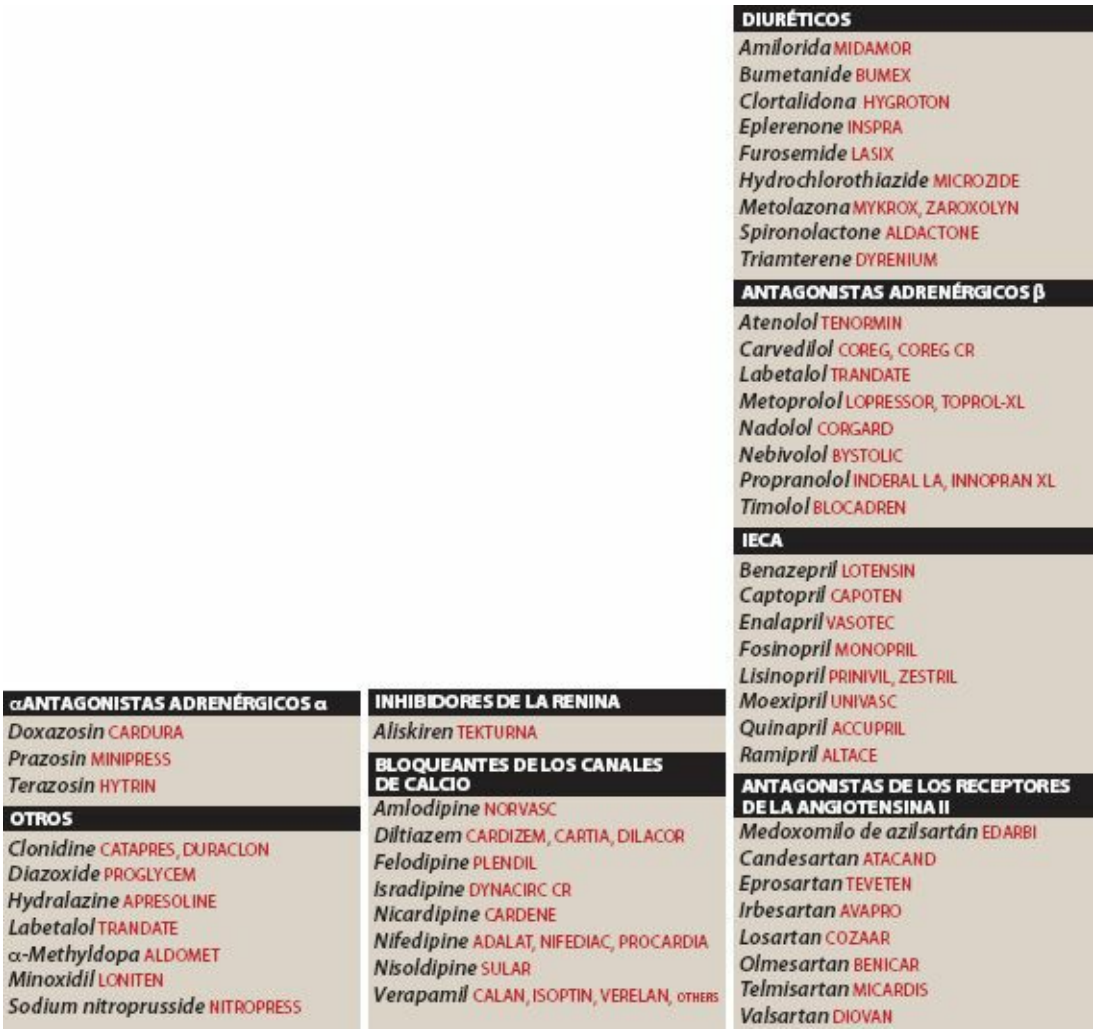


Figura 19.1
Resumen de los antihipertensivos. IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

	Sistólica, mm Hg		Diástolica, mm HG
Normal	<120	and	<80
Prehiper-tensión	120–139	o	80–89
Fase I	140–159	o	90–99
Fase II	≥160	o	≥100

Figura 19.2
Clasificación de la presión arterial con base en el séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7).

III. MECANISMOS PARA EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial se regula en un estrecho margen para proporcionar una perfusión adecuada a los tejidos sin lesionar el sistema vascular, en especial la íntima arterial (endotelio). La presión arterial es directamente proporcional al producto del gasto cardíaco por la resistencia vascular periférica (fig. 19-3). El gasto cardíaco y la resistencia periférica están controlados principal-mente por dos mecanismos de control imbricados: los barorreflejos, media-dos por el sistema nervioso simpático, y

el sistema renina-angiotensina-aldosterona (fig. 19-4). La mayoría de los fármacos antihipertensivos reducen la presión arterial al disminuir el gasto cardíaco y/o la resistencia periférica.

A. Barorreceptores y sistema nervioso simpático.

Los barorreflejos mediados por el sistema nervioso simpático se encargan de la regulación inmediata de la presión arterial, momento a momento. Ante una disminución brusca de la presión arterial, las neuronas barosensibles (barorreceptores del arco aórtico y del seno carotídeo) envían menos impulsos a los centros reflejos cardiovasculares de la médula espinal, y esto provoca una respuesta refleja consistente en el aumento de los impulsos simpáticos y la disminución de los impulsos parasimpáticos hacia el corazón y los vasos, que causan vasoconstricción y aumento del gasto cardíaco. Estos cambios dan lugar a un aumento compensador de la presión arterial (v. fig. 19-4).

B. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

El riñón proporciona el control a largo plazo de la presión arterial mediante la modificación del volumen sanguíneo. Los barorreceptores renales responden a la disminución brusca de la presión arterial (y a la estimulación simpática de los adrenorreceptores β) con la liberación de la enzima renina (v. fig. 19-4). La ingesta escasa de sodio y el aumento de la pérdida de este ion también elevan la liberación de renina. Esta peptidasa convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que a su vez se convierte en angiotensina II en presencia de la enzima de conversión de la angiotensina I (ECA). La angiotensina II es el vasoconstrictor circulante más potente del organismo; contrae las arteriolas y las venas, y esto se traduce en un aumento de la presión sanguínea. El efecto vasoconstrictor de la angiotensina II se produce de forma preferente sobre las arteriolas eferentes del glomérulo renal, y esto provoca un aumento de la filtración glomerular. Además, la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona y, como consecuencia, aumenta la reabsorción renal de sodio y el volumen sanguíneo, lo que contribuye a aumentar la presión arterial. Estos efectos de la angiotensina II están mediados por la estimulación de sus receptores AT1.



Figura 19.3
Principales factores que influyen en la presión arterial.

IV. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y renal. La relación entre el valor de la presión arterial y el riesgo de que ocurra un fenómeno cardiovascular es de tipo continuo. Por lo tanto, la disminución de la presión arterial, aunque sólo sea moderadamente elevada, reduce significativamente la patología cardiovascular. El concepto de «prehipertensión», añadido recientemente, reconoce esta relación y subraya la necesidad de disminuir la presión arterial en la población general mediante la educación y adopción de conductas destinadas a lograr esta disminución. La hipertensión leve puede controlarse a menudo con un solo fármaco; sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren más de un fármaco. Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento con un diurético tiazídico, a menos que existan motivos que obliguen a emplear otras clases de fármacos (fig. 19-4). Si no se consigue un control adecuado, se administrará un segundo fármaco, cuya elección se basará en la minimización de los efectos adversos del tratamiento combinado. Habitualmente, si el fármaco inicial es un diurético, se añade un antagonista adrenérgico β, o viceversa. En aquellos pacientes que no responden al tratamiento con dos fármacos puede añadirse un vasodilatador como tercera opción. Sin embargo, para iniciar el tratamiento también puede recurrirse a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), a los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II o a los bloqueadores de los canales de calcio.

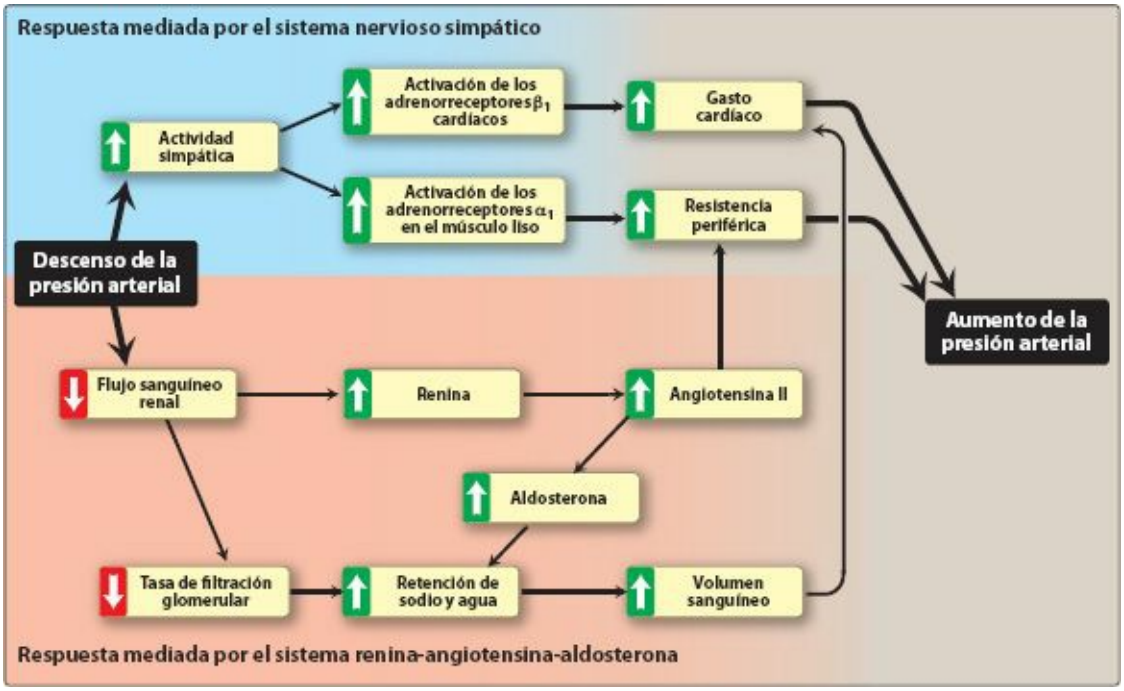


Figura 19.4
Respuesta del sistema nervioso autónomo y del sistema renina-angiotensina-aldosterona ante una disminución brusca de la presión arterial.

A. Tratamiento individualizado

Algunos grupos de pacientes hipertensos responden mejor a un tipo de fármaco que a otro. Por ejemplo, los pacientes de raza negra responden bien a los diuréticos y a los bloqueadores de los canales de calcio; en cambio, el tratamiento con antagonistas adrenérgicos β o IECA es, con frecuencia, menos eficaz en este grupo de población. De modo similar, los bloqueadores de los canales de calcio, los IECA y los diuréticos son preferibles para el tratamiento de la hipertensión en los ancianos, mientras que los antagonistas adrenérgicos β y los antagonistas α se toleran peor a estas edades. Además, la hipertensión puede coexistir con otras afecciones que se agraven al

administrar alguno de los fármacos antihipertensivos. En estos casos, es importante seleccionar los fármacos antihipertensivos más adecuados a cada paciente individual. En la figura 19-5 se muestra la frecuencia de afecciones concomitantes en la población hipertensa, y en la figura 19.6 se muestra la frecuencia de enfermedades concomitantes en el población de pacientes hipertensos.

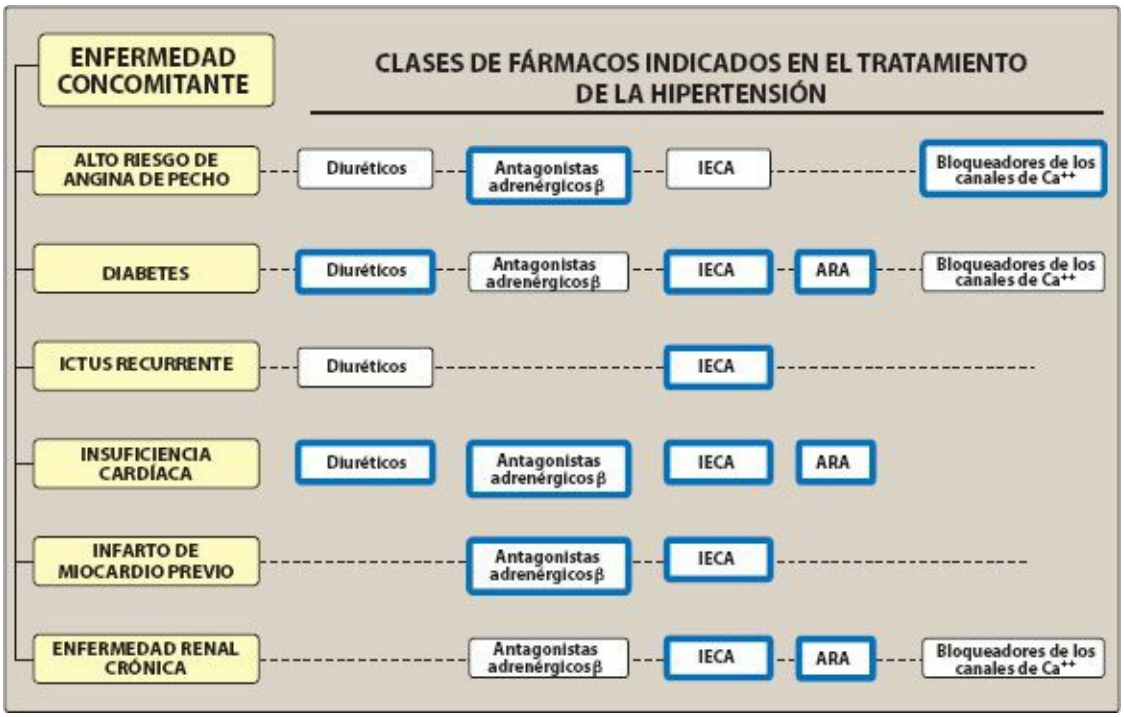


Figura 19.4
Tratamiento de la hipertensión en pacientes con enfermedades concomitantes. Las clases de fármacos incluidos en los recuadros azules mejoran la evolución (p. ej., diabetes o enfermedad renal), independientemente de la presión arterial. [Nota: los ARA son una alternativa a los IECA.] ARA, antagonista del receptor de angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

B. Cumplimiento del tratamiento antihipertensivo por parte del paciente

La falta de cumplimiento del paciente es la causa más común de fracaso en el tratamiento de la hipertensión. El paciente hipertenso no suele presentar síntomas y se diagnostica por cribado sistemático antes de que se produzcan lesiones en los órganos blanco. Por lo tanto, el tratamiento va dirigido gene-ralmente a prevenir futuras secuelas, más que a aliviar las molestias actuales del paciente. Los efectos adversos asociados con el tratamiento antihipertensivo pueden influir más en el paciente que los futuros beneficios derivados del tratamiento en sí mismo. Por ejemplo, los antagonistas adrenérgicos β pueden disminuir la libido e inducir impotencia en el varón, particular-mente en los hombres de mediana edad o mayores. Esta disfunción sexual provocada por los fármacos puede inducir al paciente a abandonar el tratamiento. Para reforzar el cumplimiento del tratamiento es importante elegir cuidadosamente una pauta farmacológica que reduzca los efectos adversos y minimice además el número de dosis diarias requeridas. La combinación de dos o tres clases de drogas en una sola pastilla, y en una dosis fija, ha demostrado que mejora la condición y el número de pacientes que alcanzan la presión sanguínea. En la figura 19-7 se presenta el lineamiento terapéutico para la hipertensión.

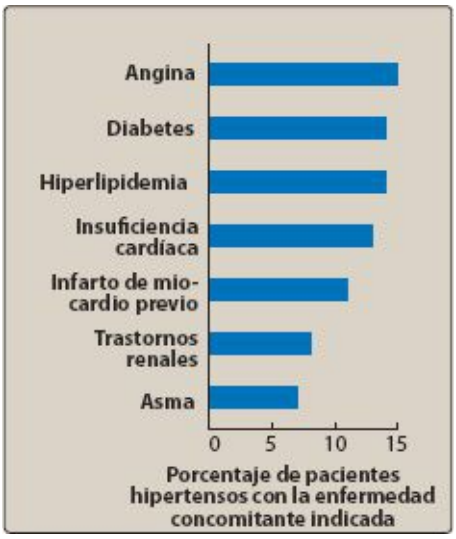


Figura 19.5
Frecuencia de los procesos concomitantes en la población.

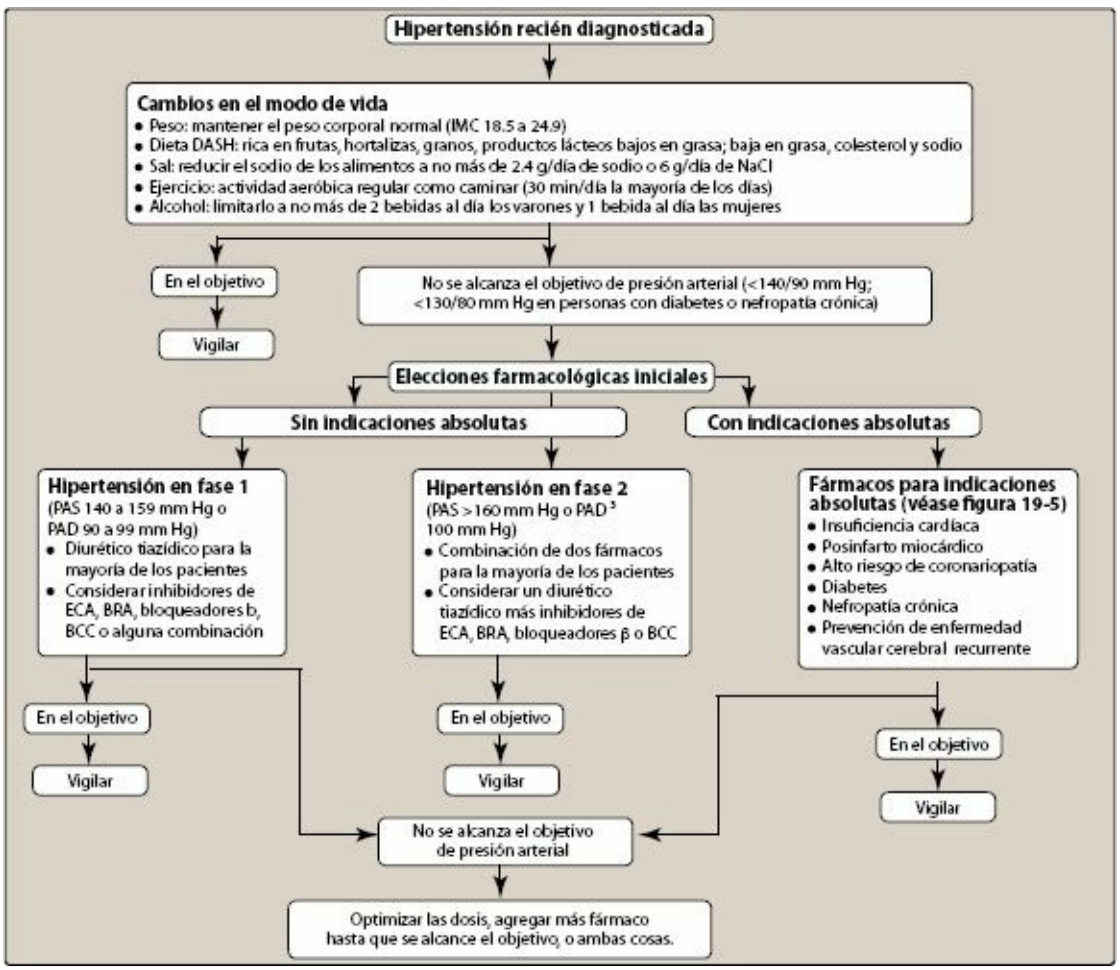


Figura 19.7
Lineamientos terapéuticos para hipertensión. DASH = Medidas dietéticas para frenar la hipertensión; BCC = bloqueador de los canales de calcio; ECA = enzima convertidora de angiotensina; BRA = bloqueador de receptores de angiotensina; PAS = presión arterial sistólica; PAD = presión arterial diastólica.

V. DIURÉTICOS

Los diuréticos pueden utilizarse como tratamiento de primera elección para la hipertensión, a menos

que existan motivos imperativos para elegir otra clase de fármacos. El tratamiento con diuréticos a dosis bajas es seguro, barato y eficaz para prevenir el ictus, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca congestiva, que pueden originar la muerte. Datos recientes sugieren que los diuréticos son superiores a los antagonistas adrenérgicos β para el tratamiento de la hipertensión en los adultos de edad más avanzada.

A. Diuréticos tiazídicos

Todos los diuréticos administrados por v.o. son eficaces para tratar la hipertensión. Los más utilizados son las tiazidas.

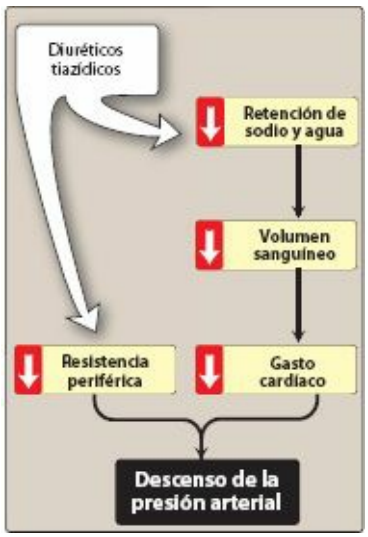


Figura 19.8
Acciones de los diuréticos tiazídicos.

1. **Acciones.** Los diuréticos tiazídicos, como la *hidroclorotiazida*, reducen inicialmente la presión arterial porque aumentan la excreción de sodio y agua. Este hecho produce un descenso del volumen extracelular, con disminución del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo renal (fig. 19-8). Con el tratamiento prolongado, el volumen plasmático se acerca a los valores normales aunque disminuye la resistencia periférica. Los diuréticos que ahorran potasio se suelen utilizar en combinación con las tiazidas.

2. **Usos terapéuticos.** Los diuréticos tiazídicos disminuyen la presión arterial en posición supina y en bipedestación; raras veces se observa hipotensión postural, excepto en los ancianos hipovolémicos. Estos fármacos contrarrestan la retención de sodio y agua que provocan otros fármacos utilizados para el tratamiento de la hipertensión (p. ej., la *hidralazina*), de modo que son útiles en combinación con otros fármacos antihipertensivos, como los antagonistas adrenérgicos β, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los diuréticos que ahorran potasio. Los diuréticos tiazídicos son especial-mente útiles en los pacientes de raza negra o de edad avanzada. No son eficaces si la función renal es insuficiente (aclaramiento de creati-nina < 50 ml/min). En estos pacientes pueden requerirse los diuréticos del asa.

3. **Farmacocinética.** Los diuréticos tiazídicos son activos por v. o., y sus tasas de absorción y eliminación varían considerablemente. Ningún fármaco de esta clase presenta claras ventajas sobre los demás. Todas las tiazidas son ligandos para el sistema secretor de ácidos orgánicos en la nefrona, y por esta razón pueden competir con el ácido úrico para ser eliminados.

4. **Efectos adversos.** Los diuréticos tiazídicos inducen hipopotasemia e hiperuricemia en el 70% de

los casos, e hiperglucemia en el 10%. También pueden producir hipomagnesemia. Hay que controlar estrechamente los niveles séricos de potasio en los pacientes predispuestos a las arritmias cardíacas (especialmente en los casos de hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca crónica) que reciben un tratamiento simultáneo con diuréticos tiazídicos y *digoxina*. La incidencia de efectos secundarios disminuye con el uso de diuréticos en dosis bajas (6.25 a 25 mg/día de *hidroclorotiazida*).

B. Diuréticos del asa

Estos fármacos actúan con rapidez, incluso en los pacientes con deficiencia funcional renal o que no han respondido a las tiazidas u otros diuréticos. Los diuréticos del asa disminuyen la resistencia vascular renal y aumentan el flujo sanguíneo en dicho órgano. [Nota: los diuréticos del asa aumentan la calciuria, mientras que los diuréticos tiazídicos la disminuyen.]

C. Diuréticos ahorradores de potasio

La *amilorida* y el *triamtereno* (inhibidores del transporte epitelial de sodio en la parte final de los túbulos distales y en los túbulos colectores), así como la *espironolactona* y la *eplerenona* (antagonistas de los receptores de aldosterona) reducen la pérdida de potasio por la orina. La *espironolactona* posee la ventaja adicional de disminuir el remodelado cardíaco que se produce en la insuficiencia de este órgano. (En el cap. 22, se tratan de forma exhaustiva los diuréticos.)

VI. ANTAGONISTAS DE LOS ADRENORRECEPTORES β

Los antagonistas de los adrenorreceptores β (o antagonistas adrenérgicos β) se recomiendan actualmente como tratamiento de elección para la hipertensión cuando hay otras enfermedades concomitantes (v. fig. 19-5), como la insuficiencia cardíaca. Son fármacos eficaces, aunque con algunas contraindicaciones.

A. Acciones

Los antagonistas adrenérgicos β reducen la presión arterial principal-mente a través de la disminución del gasto cardíaco (fig. 19-9). También pueden reducir el flujo simpático del sistema nervioso central (SNC) e inhibir la liberación renal de renina, disminuyendo así la formación de angiotensina II y la secreción de aldosterona. El prototipo de esta clase de fármacos es el *propranolol*, que actúa sobre los receptores β_1 y β_2. Los antagonistas selectivos de los receptores β_1, como el *metoprolol* y el *atenolol*, se hallan entre los antagonistas adrenérgicos β que se prescriben con más frecuencia. Los antagonistas adrenérgicos β selectivos pueden administrarse con precaución a los pacientes hipertensos asmáticos, para los cuales está contraindicado el *propranolol* debido a su efecto inhibidor de la broncodilatación mediada por β_2. (V. pág. 222 para consultar sobre los antagonistas adrenérgicos β.) Los antagonistas adrenérgicos β deben administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o vasculopatías periféricas.

B. Usos terapéuticos

1. Subgrupos de población hipertensa. Los antagonistas adrenérgicos β son más eficaces para tratar la hipertensión en los pacientes de raza blanca que en los de raza negra, y más en los pacientes jóvenes que en los ancianos. [Nota: las enfermedades que desaconsejan la utilización de estos fármacos (p. ej., la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, la insuficiencia cardíaca congestiva crónica o la vasculopatía periférica oclusiva sintomática) son más frecuentes en las

personas de edad avanzada y en los diabéticos.]

2. **Pacientes hipertensos con enfermedades concomitantes.** Los antagonistas adrenérgicos β son útiles para tratar ciertos procesos que pueden coexistir con la hipertensión, como la taquiarritmia supraventricular, el infarto de miocardio previo, la angina de pecho, la insuficiencia cardíaca crónica y la cefalea migrañosa.

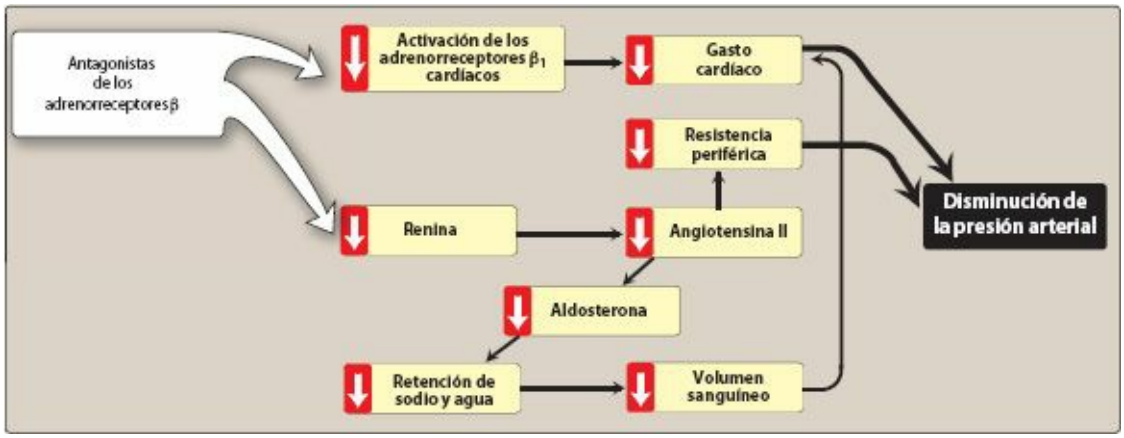


Figura 19.9
Acciones de los antagonistas de los adrenorreceptores β.



Figura 19.10
Algunos efectos adversos de los antagonistas adrenérgicos β. PA, presión arterial.

C. Farmacocinética

Los antagonistas adrenérgicos β son activos por v. o. El *propranolol* experimenta un metabolismo de primer paso, amplio y muy variable. Pueden transcurrir varias semanas antes de que aparezcan

todos sus efectos.

D. Efectos adversos

1. Efectos frecuentes. Los antagonistas adrenérgicos β pueden causar bradicardia y efectos sobre el SNC, como fatiga, somnolencia, insomnio y alucinaciones; también pueden provocar hipotensión (fig. 19-10). También pueden disminuir la libido y producir impotencia. [Nota: la disfunción sexual inducida por estos fármacos puede reducir de modo importante el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.]

2. Modificaciones del lipidograma. Los antagonistas adrenérgicos β pueden alterar el metabolismo de los lípidos y causar la disminución de las lipoproteínas de alta densidad del colesterol y el aumento del triacilglicerol plasmático.

3. Cese del tratamiento. La retirada brusca de estos fármacos puede inducir angina de pecho, infarto de miocardio, o incluso muerte súbita, en los pacientes con cardiopatía isquémica. Este hecho aconseja la reducción gradual de las dosis durante 2 a 3 semanas en los pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica.

VII. INHIBIDORES DE LA ENZIMA DE CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Los IECA, como el *enalapril* o el *lisinopril*, se recomiendan cuando están contraindicados o son ineficaces los fármacos de primera elección (diuréticos o antagonistas adrenérgicos β). A pesar de su uso generalizado, no está claro si el tratamiento antihipertensivo con IECA puede aumentar el riesgo de otras enfermedades importantes.

A. Acciones

Los IECA disminuyen la presión arterial a través de la reducción de la resistencia vascular periférica, sin aumentar de modo reflejo el gasto, la frecuencia o la contractilidad del corazón. Estos fármacos bloquean la ECA, enzima que disocia la angiotensina I para formar el potente vasoconstrictor angiotensina II (fig. 19-11). La enzima de conversión actúa asimismo para degradar la bradicinina. Los IECA reducen los niveles de angiotensina II y aumentan los niveles de bradicinina, que es un potente vasodilatador. La combinación de ambos efectos provoca vasodilatación. Al disminuir los niveles circulantes de angiotensina II, los IECA reducen también la secreción de aldosterona, y con ello disminuye la retención de sodio y agua.

B. Usos terapéuticos

Al igual que los antagonistas adrenérgicos β, los IECA son más eficaces en los pacientes de raza blanca y en los jóvenes. Sin embargo, cuando se combinan con un diurético, su eficacia es similar en los hipertensos de ambas razas, blanca y negra. Junto con los antagonistas de los receptores de la angiotensina, los IECA enlentecen la progresión de la nefropatía diabética y reducen la albuminuria; también son eficaces en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Estos fármacos son el tratamiento estándar después de un infarto de miocardio. El tratamiento se inicia 24 h después de haber finalizado el infarto. Mediante el tratamiento crónico con inhibidores de la ECA se logra decremento sostenido de la presión arterial, regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, y prevención del remodelado ventricular después de un infarto de miocardio. Los inhibidores de la ECA son fármacos de primera línea para tratar la insuficiencia cardiaca, la hipertensión en pacientes con nefropatía crónica, y el mayor riesgo de arteriopatía coronaria.

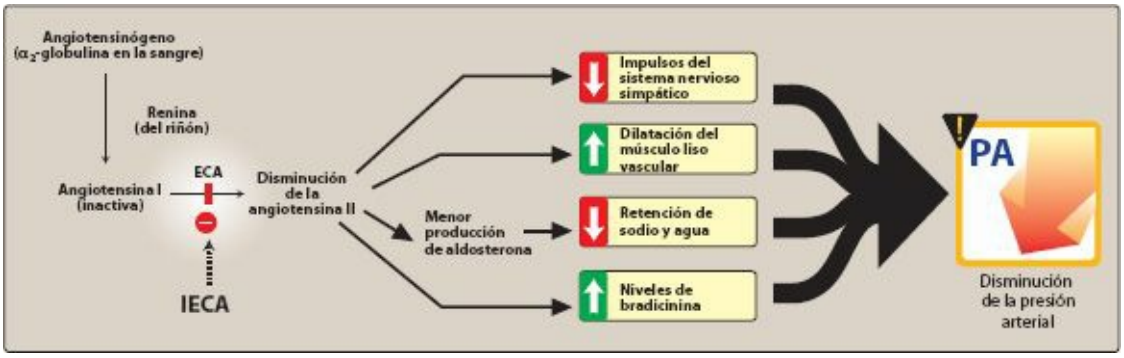


Figura 19.11
Efectos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). PA, presión arterial.

C. Efectos adversos

Los efectos adversos frecuentes consisten en tos seca, exantema, fiebre, trastornos gustativos, hipotensión (en los estados hipovolémicos) e hiperpotasemia (fig. 19-12). Se cree que la tos seca, que se produce en aproximadamente el 10% de los casos, se debe al aumento de los niveles de bradicinina en el árbol pulmonar. Hay que controlar los niveles de potasio; está contraindicado administrar complementos de potasio (o una dieta rica en este ion) o diuréticos que ahorren potasio. El angioedema es una reacción rara, pero potencialmente mortal, y puede deberse asimismo al aumento de los niveles de bradicinina. El riesgo de angioedema o síncope con la primera dosis aconseja que la administración inicial de los IECA se realice en la consulta, con atenta supervisión. En los pacientes con estenosis bilateral importante de la arteria renal puede ocurrir una insuficiencia renal reversible. Los IECA son fetotóxicos y no deben administrarse a las mujeres embarazadas.

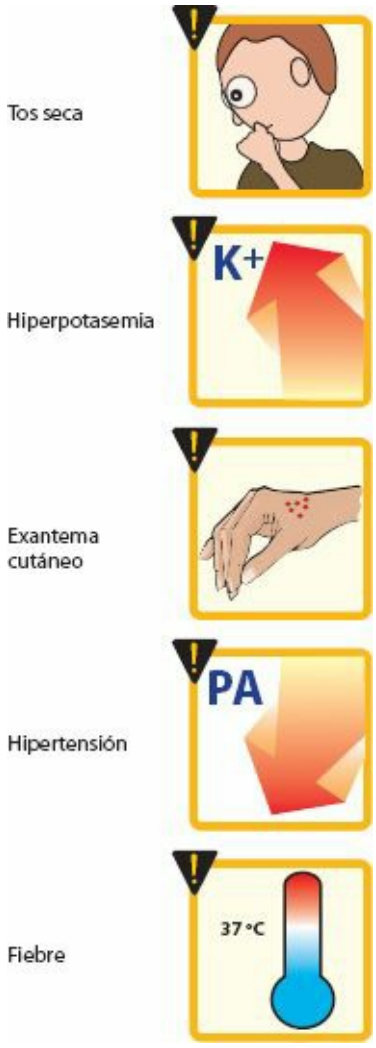


Figura 19.12
Algunos efectos adversos frecuentes de los IECA. PA, presión arterial.

VIII. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) son una alter-nativa a los IECA. Estos fármacos bloquean los receptores AT1. El *losartán* es el prototipo de los ARA, pero en la actualidad existen seis fármacos más de esta clase. Sus efectos farmacológicos son similares a los que producen los IECA, es decir, dilatación arteriolar y venosa y bloqueo de la secreción de aldosterona, con disminución de la presión arterial y de la retención hidrosalina. Los ARA no aumentan los niveles de bradicinina; en cambio, disminuyen la nefrotoxicidad de la diabetes, lo cual hace que su empleo sea apropiado en los diabéticos hipertensos. Sus efectos adversos son similares a los que producen los IECA, aunque la tos seca y el angioedema aparecen con una frecuencia significativamente menor. Los ARA también son fetotóxicos. [Nota: se habla más ampliamente de estos fármacos en el cap. 16.]

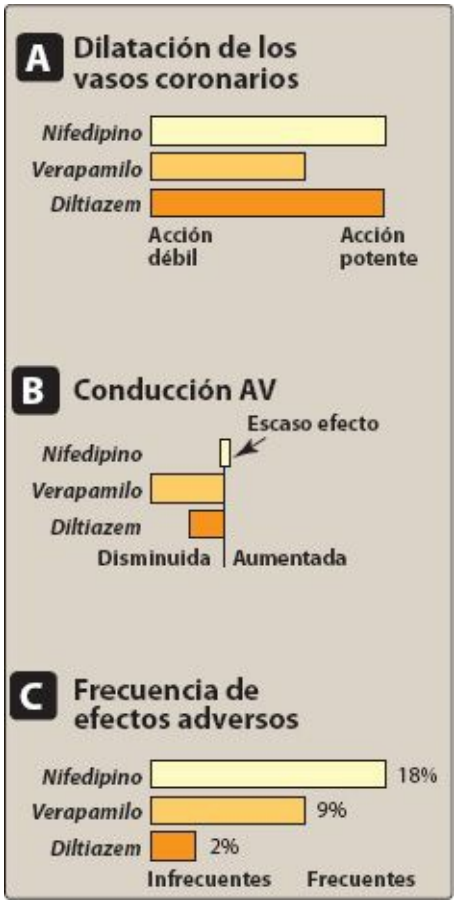


Figura 19-11
Acciones de los bloqueantes de los canales de calcio. AV, auriculoventricular.

IX. INHIBIDORES DE LA RENINA

Un inhibidor selectivo de la renina, el *aliskireno*, ha sido autorizado para el tratamiento de la hipertensión. Este fármaco inhibe directamente la renina y, por lo tanto, actúa más precozmente sobre el sistema renina-angiotensinaaldosterona, en comparación con los IECA o los ARA. Disminuye la presión arterial casi con tanta eficacia como los ARA, los IECA y las tiazidas. También puede combinarse con otros antihipertensivos, como los diuréticos, los IECA, los ARA o los bloqueadores de los canales de calcio. El *aliskireno* puede producir diarrea, especialmente a dosis altas, así como tos y angioedema, aunque probablemente con menos frecuencia que los IECA. El fármaco está contraindicado durante el embarazo. La combinación de dosis máximas de *aliskireno* y *valsartán* disminuye la presión arterial en mayor grado que con las dosis máximas de uno u otro fármaco por separado, pero no más de lo que cabría esperar de un tratamiento doble con fármacos de clases diferentes. La hiperpotasemia es significativamente más frecuente en los pacientes que han sido tratados con *valsartán* y *aliskireno*.

X. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Se recomienda el empleo de los bloqueadores de los canales de calcio cuando los fármacos de primera elección están contraindicados o son ineficaces. Estos fármacos poseen eficacia para tratar la hipertensión en los pacientes con angina de pecho o diabetes. Hay que evitar las dosis altas de los bloqueadores de los canales de calcio de acción corta, a causa del riesgo de infarto de miocardio debido a la vasodilatación excesiva y la notable estimulación cardíaca refleja.

A. Clases de bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio se dividen en tres clases químicas, cada una de ellas con propiedades farmacológicas e indicaciones clínicas diferentes (fig. 19-13).

1. **Difenilalquilaminas.** El *verapamilo* es el único fármaco de esta clase que actualmente está autorizado en Estados Unidos. Es el menos selectivo de todos los bloqueadores de los canales de calcio y tiene efectos significativos sobre las células del miocardio y del músculo liso vascular. Se utiliza para tratar la angina de pecho, las taquiarritmias supraventriculares y la cefalea migrañosa. El bloqueo auriculoventricular de primer grado y el estreñimiento son efectos secundarios dependientes de la dosis comunes del *verapamilo*.

2. **Benzotiazepinas.** El *diltiazem* es el único fármaco de esta clase que actualmente está autorizado en Estados Unidos. Al igual que el *verapamilo,* el *diltiazem* afecta a las células del miocardio y del músculo liso vascular; en cambio, su efecto inótropo negativo sobre el corazón es menos pronunciado, en comparación con el *verapamilo*. El *diltiazem* tiene un perfil favorable de efectos adversos.

3. **Dihidropiridinas.** Esta clase de bloqueadores de los canales de calcio, que se halla en rápida expansión, incluye un fármaco de primera generación, el *nifedipino*, y cinco fármacos de segunda generación para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular: *amlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino* y *nisoldipino*. Estos bloqueadores de los canales de calcio de segunda generación difieren en cuanto a su farmacocinética, las indicaciones autorizadas y las interacciones farmacológicas. Todas las dihidropiridinas poseen una afinidad mucho mayor por los canales de calcio vasculares que por los cardíacos, característica que los hace particularmente interesantes para tratar la hipertensión. Algunos de los últimos principios activos, como el *amlodipino* y el *nicardipino,* tienen la ventaja de interaccionar poco con otros fármacos cardiovasculares, como la *digoxina* o la *warfarina*, que a menudo se usan de modo conjunto con los bloqueadores de los canales de calcio.

B. Acciones

La concentración intracelular de calcio desempeña un papel importante en el mantenimiento del tono del músculo liso y en la contracción del miocardio. El calcio penetra en las células musculares lisas a través de canales sensibles al voltaje. Este hecho desencadena la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplasmático y de las mitocondrias, aumentándose así el nivel de calcio citosólico. Los antagonistas de los canales de calcio bloquean la entrada de este ion al unirse con los canales de calcio de tipo L en el corazón y en el músculo liso de los vasos coronarios y periféricos, bloqueo que induce la relajación del músculo liso vascular, con dilatación de las arteriolas principales.

C. Usos terapéuticos

Los bloqueadores de los canales de calcio tienen un efecto natriurético intrínseco, y por esta razón no suele ser necesario añadir un diurético. Estos fármacos son útiles en el tratamiento de los pacientes hipertensos que presentan también asma, diabetes, angina de pecho y/o patología vascular periférica (fig. 19-14). Los pacientes hipertensos de raza negra responden bien a los bloqueadores de los canales de calcio.

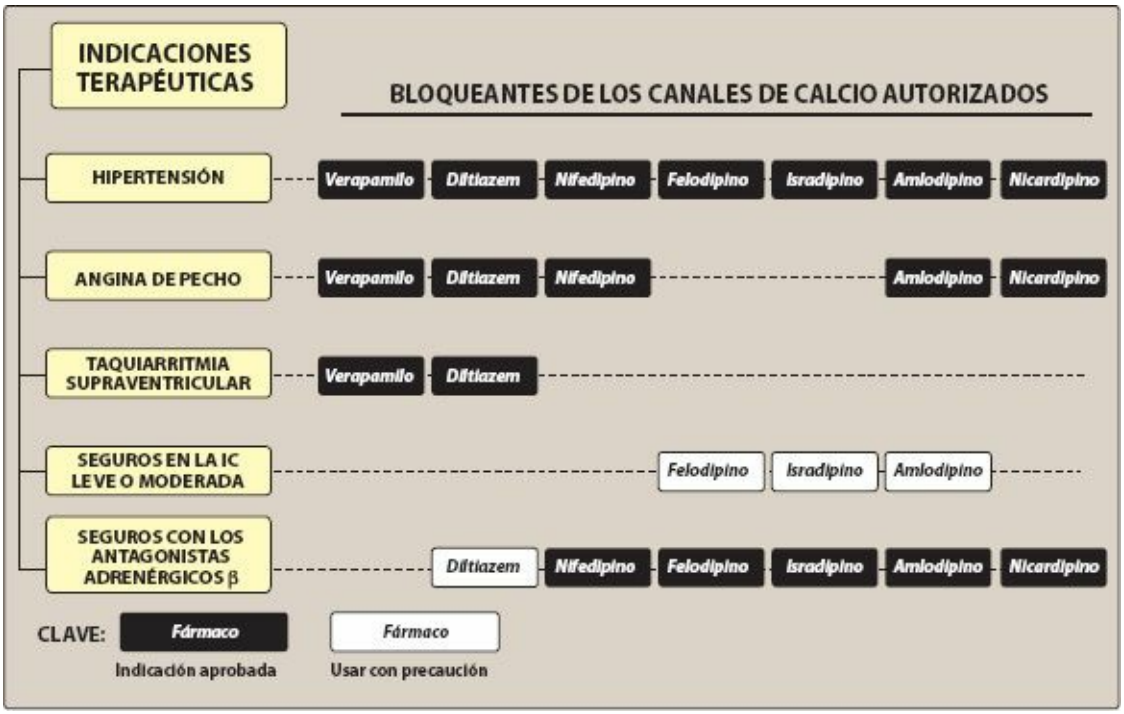


Figura 19.14
Algunas aplicaciones terapéuticas de los bloqueantes de los canales de calcio. IC, insuficiencia cardíaca.

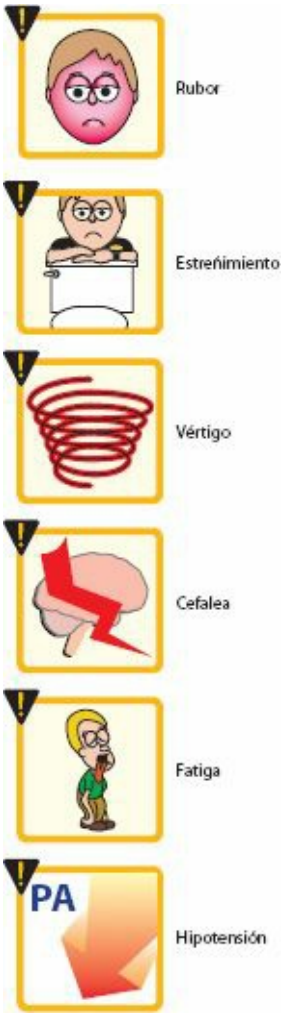


Figura 19.15
Algunos efectos adversos frecuentes de los bloqueadores de los canales de calcio. PA, presión arterial.

D. Farmacocinética

La mayoría de estos fármacos tienen semividas cortas (3-8 h) después de una dosis por v.o. Por lo tanto, es necesario administrarlos 3 veces al día para mantener un buen control de la hipertensión. Se dispone de preparados de acción prolongada que permiten un uso menos frecuente. El *amlodipino* posee una semivida muy larga y no requiere una formulación de acción prolongada.

E. Efectos adversos

En el 10% de los pacientes tratados con *verapamilo* aparece estreñimiento. La aparición de mareos, cefalea y fatiga por descenso de la presión arterial es más frecuente con las dihidropiridinas (fig. 19-15). Debe evitarse el *verapamilo* en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o bloqueo auriculoventricular, debido a sus efectos inótropos negativos (fuerza contráctil cardíaca) y dromótropos (velocidad de conducción).

XI. ANTAGONISTAS DE LOS ADRENORRECEPTORES α

La *prazosina*, la *doxazosina* y la *terazosina* producen un antagonismo competitivo de los adrenorreceptores α_1. Disminuyen la resistencia vascular periférica y la presión arterial a través de la relajación del músculo liso arterial y venoso. Estos fármacos únicamente producen cambios mínimos en el gasto cardíaco, en el flujo sanguíneo renal y en la tasa de filtración glomerular; no provocan taquicardia a largo plazo, aunque sí retención hidrosalina. En algunos individuos pueden producir hipotensión postural. La *prazosina* se utiliza para tratar la hipertensión leve o moderada, y se prescribe en combinación con el *propranolol* o con un diurético para obtener efectos aditivos. La taquicardia refleja y el síncope con la primera dosis son efectos adversos casi constantes. Puede ser necesario el uso conjunto de un antagonista adrenérgico β para amortiguar el efecto a corto plazo de la taquicardia refleja. Se observa una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes que reciben *doxazosina* sola, en comparación con los pacientes que toman sólo un diurético tiazídico. Debido a su perfil de efectos adversos, así como al desarrollo de tolerancia y a la aparición de otros antihipertensivos más seguros, los antagonistas adrenérgicos α se utilizan raras veces en el tratamiento de la hipertensión. La *tamsulosina*, un antagonista adrenérgico α_1 con mayor selectividad por el músculo liso prostático, se ha utilizado en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

XII. ANTAGONISTAS DE LOS ADRENORRECEPTORES α-β

El *labetalol* y el *carvedilol* antagonizan los receptores α_1, β_1 y β_2. El *carvedilol*, aunque es un antihipertensivo eficaz, se utiliza principalmente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, dado que reduce la mortalidad asociada.

XIII. ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL

A. Clonidina

Este agonista $\alpha_2$reduce el tono adrenérgico central. Se utiliza principal-mente para el tratamiento de la hipertensión que no responde adecuadamente al empleo de dos o más fármacos. La *clonidina* no disminuye el flujo sanguíneo renal ni la tasa de filtración glomerular, y esto la convierte en un fármaco útil en el tratamiento de la hipertensión complicada conpatología renal. Se absorbe bien tras su administración por v.o. y excreta por la orina. Dado que puede producir retención hidrosalina, se administra en combinación con un diurético. Los efectos adversos suelen ser leves, pero puede producir sedación y sequedad de la mucosa nasal. Si se interrumpe bruscamente la administración aparece hipertensión de rebote, de modo que el tratamiento debe suspenderse de

forma gradual si el médico desea cambiar de fármaco.

B. α-metildopa

Este agonista α_2 se convierte centralmente en metilnorepinefrina, causa disminución del tono adrenérgico de salida del SNC y, como consecuencia, una disminución de la resistencia periférica total y de la presión arterial. El gasto cardíaco no disminuye, ni tampoco el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales. Dado que no reduce el flujo sanguíneo renal, la α-*metildopa* es especialmente eficaz en el tratamiento de los pacientes hipertensos con insuficiencia renal. Los efectos adversos más comunes de este principio activo son la sedación y la somnolencia. Se ha utilizado en pacientes hipertensas embarazadas.

XIV. VASODILATADORES

Los relajantes del músculo liso que poseen acción directa, como la *hidralazina* y el *minoxidil*, no se han utilizado tradicionalmente como fármacos de elección para tratar la hipertensión. Los vasodilatadores actúan relajando el músculo liso vascular, lo que disminuye la resistencia y, por lo tanto, la presión arterial. Estos fármacos producen una estimulación refleja del corazón, con aumento de la contractilidad miocárdica, de la frecuencia cardíaca y del consumo de oxígeno. Estos efectos pueden provocar la aparición de angina de pecho, infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca en los individuos predispuestos. Además, los vasodilatadores pueden aumentar la concentración plasmática de renina y retención hidrosalina. Estos efectos adversos se neutralizan con la administración simultánea de un diurético y antagonista adrenérgico β.

A. Hidralazina

Este fármaco actúa principalmente sobre las arterias y arteriolas provocando una vasodilatación directa. Esto origina una disminución de la resistencia periférica, lo que a su vez provoca una elevación refleja de la frecuencia y del gasto cardíaco. La *hidralazina* se utiliza para tratar la hipertensión moderadamente grave. Casi siempre se administra en combinación con un antagonista adrenérgico β como el *propranolol* (para contrarrestar la taquicardia refleja), y un diurético (para disminuir la retención de sodio). Conjuntamente, los tres fármacos disminuyen el gasto cardíaco, el volumen plasmático y la resistencia vascular periférica. La monoterapia con *hidralazina* es un método aceptado para controlar la presión arterial en la hipertensión gravídica. Los efectos adversos del tratamiento con *hidralazina* incluyen cefaleas, taquicardia, náuseas, sudoración, arritmia y angina de pecho. Al administrar dosis elevadas puede producirse un síndrome semejante al lupus, aunque revierte con la suspensión del fármaco.

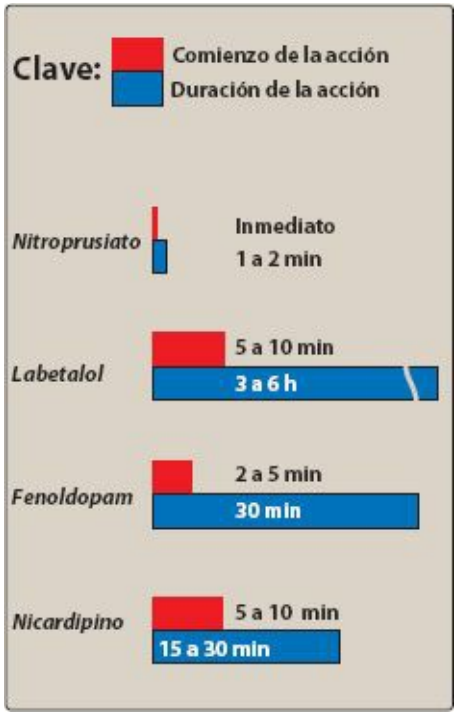


Figura 19.16
Intervalo hasta el efecto máximoy duración de la acción de algunos fármacos que se utilizan en la urgencia hipertensiva.

B. Minoxidil

Este fármaco dilata los vasos de resistencia (arteriolas), pero no los de capacidad (vénulas). El *minoxidil* se administra por v.o. para el tratamiento de la hipertensión maligna rebelde a otros fármacos. La taquicardia refleja y la retención de líquidos pueden ser intensas y obligar al uso simultáneo de un diurético del asa y un antagonista adrenérgico β. El *minoxidil* causa una importante retención hidrosalina, que se asocia a sobrecarga volumétrica, edemas e insuficiencia cardíaca congestiva. [Nota: el tratamiento con *minoxidil* causa también hipertricosis (crecimiento del vello corporal). Actualmente este fármaco se utiliza por vía tó-pica para tratar la calvicie masculina.]

XV. URGENCIA HIPERTENSIVA

La urgencia hipertensiva es una situación poco frecuente, pero potencialmente mortal, en la que la PAD es > 150 mm Hg (con PAS > 210 mm Hg) en un individuo por lo demás sano, o > 130 mm Hg en un paciente con complicaciones previas, como encefalopatía, hemorragia cerebral, insuficiencia ventricular izquierda o estenosis aórtica. El objetivo terapéutico es reducir rápidamente la presión arterial.

A. Nitroprusiato sódico

El *nitroprusiato* se administra por vía i.v. y causa rápidamente vasodilatación y taquicardia refleja. Es capaz de disminuir la presión arterial en todos los pacientes, sea cual sea la causa de la hipertensión (fig. 19-16). Este fármaco posee escasas acciones ajenas al aparato cardiovascular, y actúa del mismo modo sobre el músculo arterial y venoso. [Nota: dado que el *nitroprusiato* actúa también sobre las venas, puede reducir la precarga cardíaca.] El *nitroprusiato* se metaboliza rápidamente (semivida de unos minutos), por lo que se requiere una infusión continua para mantener su acción hipotensora. Sus efectos adversos son escasos, excepto la hipotensión que

provocan las dosis excesivas. Al metabolizarse se forma ion cianuro y, aunque es raro que aparezca toxicidad por este motivo, ésta puede tratarse eficazmente con una infusión de *tiosulfato sódico* para producir tiocianato, menos tóxico y que se elimina por vía renal. [Nota: el *nitroprusiato* es tóxico si se administra por v.o., porque se hidroliza a cianuro.] El *nitroprusiato* es fotosensible y debe protegerse de la luz si se halla en solución.

B. Labetalol

El *labetalol* es un antagonista α y β y se administra en bolo i.v. o en infusión para tratar las urgencias hipertensivas. No causa taquicardia refleja. El *labetalol* tiene las contraindicaciones de los antagonistas adrenérgicos β no selectivos. La principal limitación es su semivida prolongada, que impide ajustar rápidamente las dosis (v. fig. 19-16).

C. Fenoldopam

El *fenoldopam*, un agonista de los receptores periféricos de dopamina-1, se administra en infusión i.v. A diferencia de otros fármacos antihipertensivos parenterales, el *fenoldopam* conserva o aumenta la perfusión renal, y al mismo tiempo reduce la presión arterial. El *fenoldopam* relaja principalmente las arterias renales (arteria renal, arteriolas aferentes y eferentes) y mesentéricas, con menor acción vasodilatadora en arterias y venas (vasos de capacitancia) coronarias y encefálicas. El efecto diurético del *fenoldopam* se debe en mayor medida al aumento del flujo sanguíneo renal. Puede utilizarse de modo seguro en todas las urgencias hipertensivas y es particularmente beneficioso en los pacientes con insuficiencia renal. Este fármaco está contraindicado en los pacientes con glaucoma.

D. Nicardipino

El *nicardipino*, un bloqueador de los canales de calcio, puede administrarse en infusión i.v. La dosis inicial es de 5 mg/h, que se aumenta hasta un máximo de 15 mg/h. La principal limitación del *nicardipino* para tratar las urgencias hipertensivas es su semivida prolongada (cerca de 8 h), que impide ajustar rápidamente las dosis.

XVI. HIPERTENSIÓN REFRACTARIA

La hipertensión refractaria es la presión alta que no reacciona al tratamiento. se le define como presión arterial que permanece elevada (por encima del objetivo) a pesar de la administración de un régimen de tres fármacos óptimo que incluye un diurético. Las causas más comunes de hipertensión refractaria son apego deficiente; consumo excesivo de etanol; afecciones concurrentes (diabetes, obesidad, apnea hípnica, alto consumo de sal, síndrome metabólico o alguna combinación de ellos); uso de simpatomiméticos, antiinflamatorios no esteroideos o antidepresivos; dosis o cantidad de fármacos insuficientes; y uso de medicamentos con mecanismo de acción similar.

XVII. POBLACIONES ESPECIALES

A. Raza y edad

Existen algunas diferencias predecibles en la respuesta a los antihipertensivos entre grupos de pacientes, las cuales pueden resumirse en los lineamientos **AB/CD**:

〈En el caso de pacientes jóvenes (y blancos), considerar el inicio con un inhibidor de la ECA (**A**) o un bloqueador β(**B**).

〈Para pacientes mayores (y negros), considerar el inicio con un bloqueador de canales de calcio (**C**)

o un diurético (**D**).

B. Embarazo

La hipertensión leve relacionada con preeclamsia no suele ameritar tratamiento. La hipertensión grave (sistólica ≥150 mm Hg y diastólica ≤100 mm Hg) se trata de manera aguda con *labetalol* para prevenir las complicaciones cerebrovasculares maternas. Evitar inhibidores de la ECA, BRA y *aliskireno,* porque estos fármacos pueden causar daño o muerte fetales. El *nitroprusiato* está contraindicado en las últimas etapas del embarazo debido a la posibilidad de intoxicación fetal por cianuro si se usa por más de 4 h.

XVIII. TRATAMIENTO COMBINADO

Es posible que el tratamiento combinado de la hipertensión con fármacos separados o formulaciones combinadas en dosis fijas reduzca la presión arterial con mayor rapidez y efectos adversos mínimos. Debe considerarse el inicio del tratamiento con dos antihipertensivos en pacientes cuyos valores de presión arterial están más de 20/10 mm Hg por encima del objetivo. La combinación de una dosis baja de un diurético tiazídico con un bloqueador β, un inhibidor de la ECA o un BRA tiene efecto sinérgico, y controla la presión arterial hasta en 85% de los pacientes. En la figura 19-17 se presentan algunas de las formulaciones disponibles.



Figura 19.17

Resumen de los fármacos antihipertensivos combinados. IECA = inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; BRA = bloqueador de receptores de angiotensina.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

19.1 Un hombre de 45 años, diagnosticado recientemente de hipertensión, ha iniciado una monoterapia para disminuir la resistencia periférica y prevenir la retención de ClNa y agua. El paciente ha desarrollado una tos persistente. ¿Cuál de los siguientes fármacos tendría idénticas acciones beneficiosas, pero sin producir tos al paciente?

A. Losartán

B. Nifedipino

C. Prazosina

D. Propranolol

E. Enalaprilo

Respuesta correcta = A. La tos es un efecto adverso de los IECA. El losartán es un ARA que ejerce los mismos efectos favorables que los IECA, pero sin producir tos. Los otros fármacos tampoco causan este efecto adverso. Nifedipina, prazosina y propranolol tampoco causan este efecto secundario. El enalaprilo también causaría tos.

19.2 ¿Cuál de los siguientes fármacos puede producir una disminución brusca de la presión arterial, con síncope, al ser administrado por primera vez?

A. Atenolol

B. Hidroclorotiazida

C. Nifedipino

D. Prazosina

E. Verapamilo

Respuesta correcta = D. La primera dosis de prazosina ocasiona hipotensión, presumiblemente por antagonismo de los receptores α1. Este efecto se minimiza si se administra inicialmente el fármaco fraccionado en pequeñas dosis. Los otros principios activos no presentan este efecto adverso.

19.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos antihipertensivos puede precipitar una crisis hipertensiva si se suspende bruscamente su administración?

A. Clonidina

B. Diltiazem

C. Enalapril

D. Losartán

E. Hidroclorotiazida

Respuesta correcta = A. Si se suspende bruscamente el tratamiento con clonidina después de una administración prolongada se produce un aumento de actividad del sistema nervioso simpático. En estas circunstancias puede producirse un aumento incontrolado de la presión arterial. La clonidina debe suspenderse gradualmente, al mismo tiempo que se inicia la administración

de otros fármacos antihipertensivos. El resto de fármacos de la lista no causan este fenómeno.

19.4 Un paciente hipertenso de 48 años ha sido tratado satisfactoriamente con un diurético tiazídico durante los últimos 5 años. En los últimos 3 meses, la presión diastólica ha ido aumentando de modo constante y se ha añadido al tratamiento otro fármaco antihipertensivo. El paciente manifiesta que en varias ocasiones no ha sido capaz de mantener la erección, y que ya no puede jugar tres sets de tenis. ¿Cuál de los siguientes fármacos antihipertensivos es probablemente el segundo medicamento que ha recibido este paciente?

A. Captopril

B. Losartán

C. Minoxidil

D. Metoprolol

E. Nifedipino

Respuesta correcta = D. El perfil de efectos adversos de los antagonistas adrenérgicos β, como el metoprolol, se caracteriza por disfunción sexual y disminución de la tolerancia al ejercicio. No es probable que alguno de los otros fármacos se asocie a esta combinación de efectos adversos.

Fármacosque actúan sobre la sangre 20

I. GENERALIDADES

En el presente capítulo se describen los fármacos útiles para combatir tres disfunciones hematológicas importantes: la trombosis, la hemorragia y la anemia. La trombosis, o formación no deseada de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo, es la anomalía más común de la hemostasia. Los trastornos trombóticos incluyen el infarto agudo de miocardio, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y el ictus isquémico agudo. Estas afecciones se tratan a base de anticoagulantes y fibrinolíticos. Los trastornos hemorrágicos, con fallo de la hemostasia, son menos frecuentes que los tromboembólicos. Incluyen la hemofilia, que se trata con transfusiones del factor VIII obtenido con técnicas de ADN recombinante, y el déficit de vitamina K, que se combate con complementos dietéticos de la vitamina. Las anemias producidas por carencias nutricionales, como la anemia ferropénica tan frecuente, pueden tratarse con complementos dietéticos o farmacológicos. Además, los individuos con anemias que poseen una base genética, como la anemia drepanocítica, pueden beneficiarse de tratamientos adicionales. En la figura 20.1 se resumen los fármacos que actúan sobre la sangre.

II. TROMBO VERSUS ÉMBOLO

En primer lugar, es conveniente ofrecer algunas definiciones para aclarar la cuestión de los coágulos sanguíneos no deseados. Un coágulo que se adhiere a la pared de un vaso se denomina trombo, mientras que un coágulo intravascular que flota en el torrente circulatorio se denomina émbolo. Un trombo que se despega se convierte en un émbolo. Trombos y émbolos son peligrosos, dado que pueden ocluir los vasos sanguíneos y privar de oxígeno y nutrientes a los tejidos. La trombosis arterial suele producirse en vasos de mediano calibre, que se convierten en trombogénico por lesiones ateroscleróticas producidas en la superficie de las células endoteliales. La trombosis arterial está formada habitualmente por un coágulo rico en plaquetas. En cambio, la trombosis venosa se desencadena por una estasis venosa o por activación inapropiada de la cascada de la coagulación, a menudo por un defecto en los mecanismos hemostáticos defensivos normales. La trombosis venosa está formada típicamente por un coágulo rico en fibrina, con presencia de menos plaquetas con respecto a un coágulo arterial.

III. RESPUESTA PLAQUETARIA FRENTE A LA LESIÓN VASCULAR

El traumatismo físico en el sistema vascular, como una punción o una herida, inicia una compleja serie de acciones mutuas entre las plaquetas, las células endoteliales y la cascada de la coagulación. Estas interacciones llevan a la hemostasia –el cese del sangrado por un vaso dañado–. Las plaquetas son fundamentales en este proceso. Al principio ocurre espasmo del vaso (vasoespasmo) para impedir que el sangrado continúe. Esto da lugar a la formación de un coágulo de plaquetas y fibrina en el lugar de la punción. En la creación de un trombo no deseado intervienen muchos de los pasos que se producen también en la formación normal de un coágulo, excepto que el estímulo desencadenante es un proceso patológico en el sistema vascular, en vez de ser un traumatismo físico externo.



Figura 20.1
Resumen de los fármacos que se utilizan para el tratamiento de las disfunciones hematológicas.

A. Plaquetas en reposo

Las plaquetas actúan como centinelas vasculares que controlan la integridad del endotelio. Si no hay lesiones, las plaquetas en reposo circulan libremente, dado que el equilibrio de las señales químicas indica que el sistema vascular no está lesionado (fig. 20.2).

1. Mediadores químicos sintetizados por las células endoteliales. Las células endoteliales intactas sintetizan mediadores químicos, como la prostaciclina y el óxido nítrico, que actúan como inhibidores de la agregación plaquetaria. La prostaciclina (prostaglandina I_2) actúa por su unión a los receptores de la membrana plaquetaria que intervienen en la síntesis del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc; fig. 20.2), un mensajero intracelular.[1] Las concentraciones intracelulares elevadas de AMPc se asocian con un descenso del Ca^{++} intracelular. Este descenso inhibe la

activación plaquetaria, así como la liberación subsiguiente de las sustancias responsables de la agregación plaquetaria. [Nota: el fármaco *dipiridamol* inhibe la enzima fosfodiesterasa, que inactiva el AMPc, y esto prolonga su vida activa.] Las células endoteliales lesionadas sintetizan menos prostaciclina, con disminución local de la concentración de ésta. La unión de la prostaciclina a los receptores plaquetarios disminuye, provocando un descenso en las concentraciones intracelulares de AMPc que conduce a la agregación plaquetaria.

2. Participación de la trombina, los tromboxanos y el colágeno: La membrana plaquetaria contiene receptores que se unen a la trombina, a los tromboxanos[2] y al colágeno expuesto.[3] En el vaso normal intacto, las cantidades circulantes de trombina y tromboxano son bajas. El endotelio intacto cubre el colágeno de las capas subendoteliales. De este modo, los receptores plaquetarios correspondientes permanecen sin ocupar e inactivos y no se inician la activación ni la agregación plaquetarias. En cambio, al ocuparse estos receptores se desencadena una serie de reacciones que dan lugar a la liberación de gránulos intracelulares plaquetarios a la circulación y, en último término, estimulan la agregación plaquetaria.

[1]Véase capítulo 8 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4.ª ed.) para más información sobre los mensajes intracelulares.

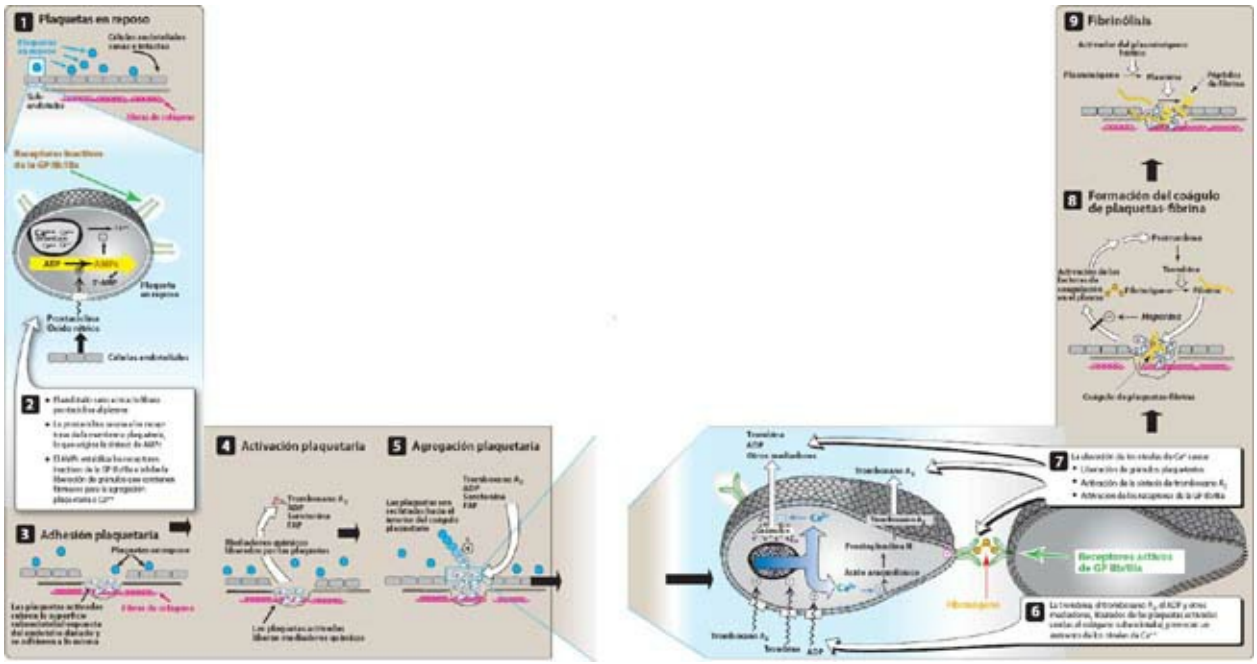


Figura 20.2
Formación de un coágulo hemostásico. Formación de un coágulo hemostático. FAP, factor de activación de plaquetas; GP, glucoproteína.

B. Adhesión plaquetaria

Cuando se lesiona el endotelio, las plaquetas se adhieren a él y prácticamente recubren el colágeno subendotelial que ha quedado expuesto (v. fig. 20.2), desencadenando una compleja serie de reacciones químicas que dan lugar a la activación plaquetaria.

C. Activación plaquetaria

Los receptores superficiales de las plaquetas adheridas se activan por el colágeno del tejido conjuntivo subyacente, provocando cambios morfológicos en las plaquetas (fig. 20.3) y la liberación de gránulos plaquetarios que contienen mediadores químicos, como difosfato de adenosina (ADP), tromboxano A_2, serotonina, factor de activación plaquetaria y trombina (v. fig. 20.2). Estas moléculas señalizadoras se unen a los receptores situados en la membrana externa de las plaquetas en reposo circulantes. Estos receptores funcionan como sensores que se activan por las señales enviadas por las plaquetas adheridas. Las plaquetas que estaban en reposo se activan y comienzan a agregarse. Estas acciones vienen mediadas por varios sistemas de mensajeros y, en último término, sirven para aumentar las concentraciones de Ca^{2+} y disminuir la concentración de AMPc en el interior de las plaquetas.



[2]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la síntesis del tromboxano.

[3]Véase capítulo 4 para más información sobre el colágeno.

D. Agregación plaquetaria

El aumento del Ca^{+} citosólico durante la activación se debe a una liberación de los depósitos secuestrados intraplaquetarios (v. fig. 20.2). Este hecho conduce a: *1)* liberación de gránulos plaquetarios que contienen mediadores, como ADP y serotonina, que activan otras plaquetas; *2)* activación de la síntesis de tromboxano A_2, y *3)* activación de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa que se unen al fibrinógeno y, finalmente, regulan la interacción de unas plaquetas con otras y la formación del trombo (v. fig. 20.2). El fibrinógeno, una GP plasmática soluble, se une simultáneamente a los receptores de la GP IIb/IIIa de dos plaquetas diferentes, con formación de enlaces entre ambas y agregación plaquetaria, provocando una avalancha de plaquetas agregadas, ya que cada plaqueta activada puede reclutar a otras (fig. 20.4).

E. Formación de un coágulo

La estimulación local de la cascada de la coagulación por los factores hísticos liberados desde el tejido lesionado, y por mediadores de la superficie plaquetaria, da lugar a la formación de trombina (factor IIa). A su vez, la trombina (una serina proteasa) cataliza la hidrólisis del fibrinógeno a fibrina, que se incorpora al coágulo. La formación posterior de enlaces cruzados de las hebras de fibrina estabiliza el coágulo hemostático de plaquetas-fibrina (v. fig. 20.2).



Figura 20.3
Microfotografía electrónica de barrido de las plaquetas.

F. Fibrinólisis

Durante la formación del coágulo, la vía fibrinolítica está activada localmente. El plasminógeno se procesa enzimáticamente a plasmina (fibrinolisina) por la acción de activadores hísticos del plasminógeno (v. fig. 20.2). La plasmina limita el crecimiento del coágulo y disuelve la red de fibrina cuando la herida se cura. Actualmente se dispone de diversas enzimas fibrinolíticas para el tratamiento del infarto de miocardio, de la embolia pulmonar o del ictus isquémico.



Figura 20.4
Activación y agregación de las plaquetas. GP, glucoproteína.

IV. INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Los inhibidores de la agregación plaquetaria disminuyen la formación o la acción de las señales químicas que la promueven. El último paso de esta respuesta al traumatismo vascular depende de una familia de receptores de la GP de la membrana que, tras la activación, pueden unirse a proteínas adherentes, como el fibrinógeno, el factor de von Willebrand y la fibronectina. El más importante de ellos es el receptor de la GP IIb/IIIa que, en último término, regula la interacción de unas plaquetas con otras y la formación del trombo. Las sustancias responsables de la activación plaquetaria, como el

tromboxano A_2, el ADP, la trombina, la serotonina y el colágeno, promueven el cambio morfológico necesario para que el receptor de la GP IIb/IIIa se una a los ligandos, particularmente al fibrinógeno. El fibrinógeno se une simultáneamente a los receptores de la GP IIb/IIIa en dos plaquetas diferentes, con formación de enlaces entre ambas y agregación (v. fig. 20.4). Los inhibidores de la agregación plaquetaria que se describen a continuación inhiben la ciclooxigenasa 1 (COX-1) o bloquean los receptores de la GP IIb/IIIa o de ADP, interfiriendo en las señales que promueven la agregación plaquetaria. Dado que estos fármacos tienen diferentes mecanismos de acción, pueden alcanzarse efectos sinérgicos o aditivos al combinar los de clases diferentes. Estos fármacos son beneficiosos para prevenir y tratar los procesos oclusivos cardiovasculares, así como para el mantenimiento de los injertos vasculares y de la permeabilidad arterial, y como auxiliares de los inhibidores de la trombina o del tratamiento trombolítico en el infarto de miocardio.

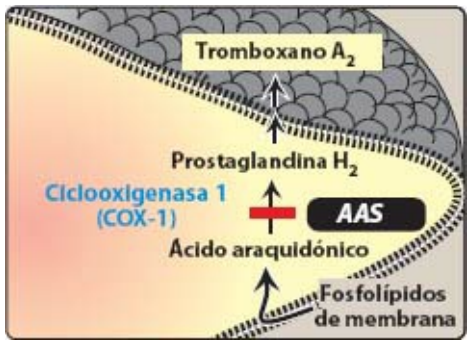


Figura 20.5
El *ácido acetilsalicílico (AAS)* inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa 1 plaquetaria.

[4]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4.ª ed.) para más información sobre la función de las fosfolipasas unidas a la membrana.

A. Ácido acetilsalicílico (AAS)

La estimulación de las plaquetas producida por la trombina, el colágeno y el ADP da lugar a una activación de las fosfolipasas de la membrana plaquetaria, que liberan ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana.[4] El ácido araquidónico se convierte en prostaglandina H_2, por la acción de la COX-1 (fig. 20.5). La prostaglandina H_2 se metaboliza luego a tromboxano A_2, que se libera al plasma. El tromboxano A_2 producido por las plaquetas agregadas promueve el proceso de acumulación, necesario para que se forme rápidamente un tapón hemostático. El *AAS* inhibe la síntesis plaquetaria del tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico por acetilación irreversible de una serina, bloqueando así la unión del araquidonato al lugar activo y, por lo tanto, inhibiendo la COX-1 (fig. 20.6). Esto modifica el equilibrio de los mediadores químicos y lo inclina a favor de los efectos antiagregantes de la prostaciclina, e impide la agregación plaquetaria. El efecto inhibidor es rápido y parece que se produce en la circulación portal. La supresión de la tromboxano A_2 sintetasa y la supresión consiguiente de la agregación plaquetaria, inducidas por el *AAS*, tienen la misma duración que la vida de una plaqueta anucleada, entre 7 y 10 días. El *AAS* se emplea actualmente en el tratamiento profiláctico de la isquemia cerebral transitoria, así como para reducir la incidencia del infarto de miocardio recurrente y la mortalidad en los pacientes antes y después del infarto de miocardio. La dosis recomendada de *AAS* oscila entre 81 y 325 mg; la dosis elegida

dependerá de los efectos adversos. El tratamiento con *AAS* alarga el tiempo de sangría y puede originar complicaciones, como un aumento de la incidencia de ictus hemorrágico y de hemorragias digestivas, especialmente con las dosis altas del fármaco. El *AAS* se utiliza a menudo en combinación con otros fármacos que poseen acción anticoagulante, como *heparina* o *clopidogrel*. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como el *ibuprofeno*, inhiben la COX-1 al competir transitoriamente con ésta en el lugar catalítico. Si se toma el *ibuprofeno* al mismo tiempo o 2 h antes que el *AAS*, puede impedir el acceso de ésta al residuo de serina y antagonizar la inhibición plaquetaria del *AAS*. Por lo tanto, el *AAS* debe tomarse al menos 30 min antes u 8 h después que el *ibuprofeno*. Aunque el *celecoxib* (un inhibidor selectivo de la COX-2, v. cap. 39) no interfiere en la actividad antiagregante del *AAS*, algunos datos indican que puede contribuir al desarrollo de problemas cardiovasculares por alteración del equilibrio de los mediadores químicos a favor del tromboxano A_2.

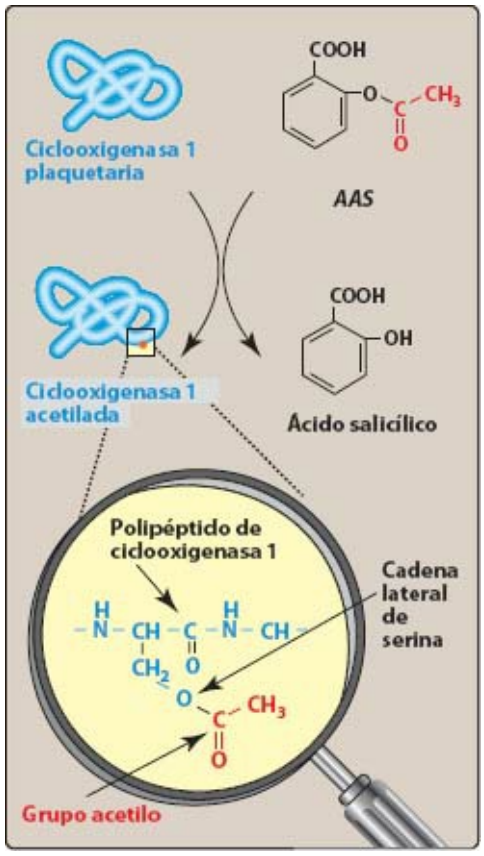


Figura 20.6
Acetilación de la ciclooxigenasa 1 por el *AAS*.

B. Ticlopidina y clopidogrel

La *ticlopidina* y el *clopidogrel* son tienopiridinas, estrechamente relacionadas entre sí, que bloquean asimismo la agregación plaquetaria, aunque mediante un mecanismo diferente al que utiliza el *AAS*.

1. **Mecanismo de acción:** Estos fármacos inhiben irreversiblemente la unión de ADP con sus receptores plaquetarios y, como consecuencia, la activación de los receptores de la GP IIb/IIIa, necesaria para que las plaquetas se unan al fibrinógeno y entre ellas (fig. 20.7).

2. **Uso terapéutico:** Aunque la *ticlopidina* y el *clopidogrel* son similares en cuanto a su estructura y mecanismo de acción, sus usos terapéuticos son diferentes. La *ticlopidina* está autorizada para la prevención de los ataques de isquemia transitoria y del ictus en los pacientes con un proceso

trombótico cerebral previo. También se utiliza como tratamiento auxiliar con el *AAS*, tras la implantación de una endoprótesis coronaria, para disminuir la incidencia de trombosis en su interior. Sin embargo, debido a sus reacciones hematológicas adversas, potencialmente letales, como neutrocitopenia, agranulocitosis, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y anemia aplásica, su administración se reserva generalmente para los pacientes que no toleran otros tratamientos. El *clopidogrel* está aprobado para la prevención de los fenómenos ateroes cleróticos después de un infarto de miocardio reciente, ictus o arteriopatía periférica establecida. También está aprobado para la profilaxis de los episodios trombóticos en el síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto de miocardio sin ondas Q). Además, el *clopidogrel* se utiliza para prevenir los fenómenos trombóticos asociados con la intervención coronaria percutánea, con o sin endoprótesis. De acuerdo con los datos disponibles, el *clopidogrel* es preferible a la *ticlopidina* en los episodios de cardiopatía isquémica. Además, el *clopidogrel* tiene un perfil de efectos adversos que gene-ralmente es más favorable, aunque también puede aparecer una PTT con este fármaco. El *prasugrel* es el más nuevo de los antagonistas de receptores de ADP. Está aprobado para reducir los episodios cardiovasculares trombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto miocárdico sin elevación del segmento ST, e infarto miocárdico con elevación del segmento ST que se trata con intervención coronaria percutánea). En ensayos clínicos, el *prasugrel* fue más eficaz que el *clopidogrel* para reducir muerte cardiovascular, ataque cardiaco no letal y accidente cerebrovascular no letal.

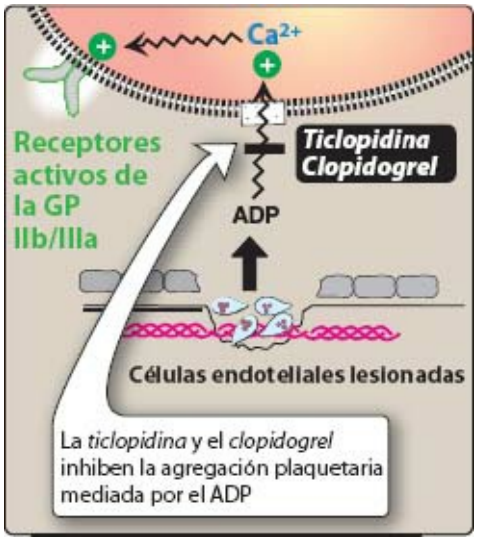


Figura 20.7
Mecanismo de acción de la *ticlopidina* y el *clopidogrel*. GP, glucoproteína.

3. Farmacocinética: La presencia de alimentos interfiere en la absorción de la *ticlopidina*, pero no del *clopidogrel*. Tras la ingestión oral, ambos fármacos se unen extensamente a las proteínas plasmáticas. Su metabolismo hepático por el sistema del citocromo P450 da lugar a metabolitos activos, aún no identificados. Su efecto máximo se alcanza al cabo de 3 a 5 días, y cuando se suspende el tratamiento es necesario que transcurra un cierto tiempo antes de que se recupere el sistema plaquetario. La eliminación de ambos fármacos y de sus metabolitos tiene lugar por vía renal y fecal. En necesario tener en cuenta la posibilidad de reacciones hematológicas adversas con la administración de la *ticlopidina*. Ambos fármacos pueden producir hemorragias prolongadas, frente a las cuales no existe antídoto. Los efectos adversos graves de la *ticlopidina* consisten en neutrocitopenia, PTT y anemia aplásica; es necesario realizar frecuentes exámenes hematológicos, especialmente durante los 3 primeros meses de tratamiento. El *clopidogrel* causa menos reacciones

adversas, y una menor incidencia de neutrocitopenia. Sin embargo, se ha observado la aparición de PTT como efecto adverso de ambos fármacos. Aunque no se ha informado en el caso del *prasugrel*, es posible que ocurra PTT. El *clopidogrel* tiene una advertencia de recuadro negro para metabolizadores lentos. Es un profármaco, y su eficacia terapéutica depende por completo de su metabolito activo. El polimorfismo genético de CYP450 2C19, que principalmente biotransforma e l *clopidogrel*, lleva a un metabolito menos activo, propiedades farmacocinéticas variables, y menor respuesta clínica en metabolizadores lentos. Se ha demostrado que los llamados "metabolizadores lentos" de *clopidrogrel* que padecen síndrome coronario agudo o que se someten a intervención coronaria percutánea tienen mayor frecuencia de episodios cardiovasculares cuando se tratan con dosis estándar de *clopidogrel* que los metabolizadores normales. En la actualidad se dispone de pruebas para identificar a los metabolizadores lentos, y se recomienda usar otros antiplaquetarios o estrategias distintas. El principal efecto secundario del *prasugrel* es hemorragia, que puede ser letal. Este fármaco tiene advertencias de recuadro negro sobre hemorragia, enfermedad vascular cerebral y suspensión abrupta en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Debido a que estos fármacos inhiben el citocromo P450, pueden interferir también en el metabolismo de fármacos como *fenitoína, warfarina, fluvastatina* y *tamoxifeno* si se administran conjuntamente. De hecho, se ha descrito la toxicidad por *fenitoína* al combinarla con *ticlopidina*.

C. Abciximab

El conocimiento del papel clave que desempeña el receptor plaquetario de la GP IIb/IIIa para estimular la agregación plaquetaria sirvió para tratar de bloquear este receptor en las plaquetas activadas. Ello condujo al desarrollo de un anticuerpo monoclonal quimérico, *abciximab*, que está compuesto por las regiones constantes de la inmunoglobulina humana unidas a los fragmentos Fab de un anticuerpo monoclonal murino, dirigido contra el complejo GP IIb/IIIa. Al unirse al receptor de la GP IIb/IIIa, el anticuerpo bloquea la unión del fibrinógeno y el factor de von Willebrand y evita que se produzca la agregación plaquetaria (fig. 20.8). El *abciximab* se administra por vía i.v., además de *heparina* o *AAS*, como elemento auxiliar en la intervención coronaria percutánea para prevenir las complicaciones isquémicas cardíacas. Después de suspender la infusión se va normalizando gradualmente la función plaquetaria; el efecto antiplaquetario persiste durante 24 a 48 h. El principal efecto adverso del tratamiento con *abciximab* es la posibilidad de hemorragias, especialmente si el fármaco se utiliza con anticoagulantes o si existe un proceso clínico hemorrágico. El *abciximab* es caro, y esto limita su administración en algunos ámbitos.

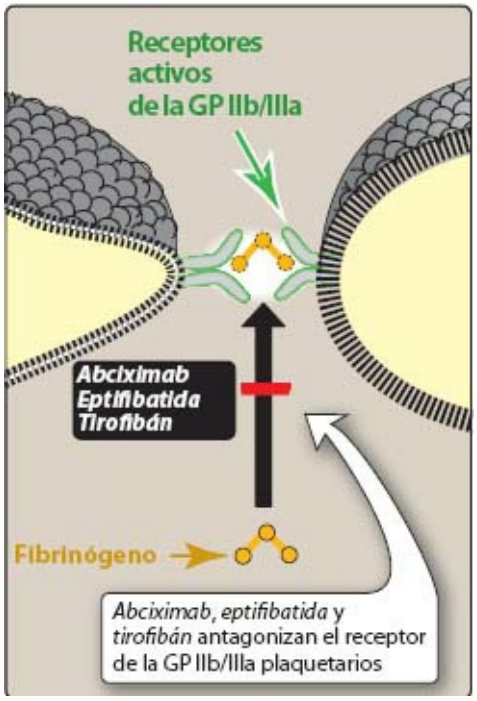


Figura 20.8
Mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa.

D. Eptifibatida y tirofibán

Estos dos fármacos antiplaquetarios actúan de modo similar al abciximab, es decir, por bloqueo de los receptores de la GP IIb/IIIa (v. fig. 20.8). La *eptifibatida* es un péptido cíclico que se une al receptor GP IIb/IIIa en el lugar de interacción con la secuencia de arginina-glicina-ácido aspártico del fibrinógeno. El *tirofibán* no es un péptido, pero bloquea el mismo lugar que la *eptifibatida*. Estos compuestos, al igual que el abciximab, pueden disminuir la incidencia de complicaciones trombóticas asociadas con los síndromes coronarios agudos. Al suspender la infusión i.v., estos fármacos se eliminan rápidamente del plasma, pero sus efectos persisten hasta 4 h. [Nota: sólo se dispone de formulaciones por vía i.v. debido a que las preparaciones orales de los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa son excesivamente tóxicas.] La *eptifibatida* y sus metabolitos se excretan por el riñón. El *tirofibán* se excreta sin cambios, también por el riñón. El principal efecto adverso de ambos fármacos es la hemorragia. En la figura 20.9 se resumen los efectos de los antagonistas de los receptores de la GP IIb/IIIa sobre la incidencia de muertes e infartos de miocardio.

E. Dipiridamol

El *dipiridamol*, un vasodilatador coronario, se emplea profilácticamente para tratar la angina de pecho. Suele administrarse en combinación con *AAS* o *warfarina*; es ineficaz cuando se emplea aisladamente. El *dipiridamol* aumenta las concentraciones intracelulares de AMPc por inhibición de la nucleótido cíclico fosfodiesterasa, disminuyendo así la síntesis de tromboxaxo A_2. Puede potenciar el efecto de la prostaciclina para antagonizar la adhesividad plaquetaria y disminuir la adhesión de las plaquetas a las superficies trombógenas (v. fig. 20.2). Los escasos datos disponibles sugieren que el *dipiridamol* contribuye sólo de un modo marginal a la acción antitrombótica del *AAS*. En cambio, al combinarlo con la *warfarina*, el *dipiridamol* es eficaz para inhibir la embolización originada a partir de las prótesis valvulares cardíacas.



Figura 20.9
Efectos de los antagonistas de los receptores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa sobre la incidencia de muertes o de infarto de miocardio no letal después de la angioplastia coronaria transluminal percutánea. [Nota: los datos proceden de varios estudios; por lo tanto, la incidencia observada de complicaciones con el tratamiento estándar, como la heparina, no es la misma para cada fármaco.]

F. Cilostazol

El *cilostazol* es un antiplaquetario oral que también tiene actividad vasodilatadora. Está aprobado por la FDA para reducir los síntomas de claudicación intermitente. Entre los usos del *cilostazol* no aprobados por la FDA se incluyen enfermedad de Buerger, esclerosis vascular que complica diabetes mellitus, y los síntomas de la isquemia encefálica crónica. El *cilostazol* experimenta metabolismo extenso en el hígado, y las principales vías de eliminación son orina y heces. Dos de sus metabolitos son activos. El *cilostazol* y sus metabolitos activos inhiben la fosfodiesterasa tipo III, lo cual impide la degradación de cAMP, de modo que aumentan las concentraciones de cAMP en plaquetas y tejidos vasculares. El aumento de los valores de cAMP en plaquetas y vasculatura impide la agregación plaquetaria y promueve la vasodilatación de los vasos sanguíneos, respectivamente. El *cilostazol* modifica de manera favorable el perfil lipídico, al causar una disminución de los triglicéridos plasmáticos y un aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Cefalea y trastornos digestivos (diarrea, heces anormales, dispepsia y dolor abdominal) son los efectos adversos más comunes observados con el *cilostazol*. Éste y sus metabolitos están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de cualquier gravedad. Debe usarse con cautela en pacientes que reciben otros inhibidores de fosfodiesterasa III y sujetos con antecedente de cualquier cardiopatía.

V. COAGULACIÓN DE LA SANGRE

El proceso de coagulación, que genera trombina, consta de dos vías interrelacionadas: el sistema extrínseco y el sistema intrínseco. El primero, que probablemente es el más importante *in vivo*, se inicia cuando el factor hístico, o tromboplastina, activa el factor VII de la coagulación. El factor hístico es una lipoproteína que expresan las células endoteliales activadas, los leucocitos activados, los fibroblastos subendoteliales y las células musculares lisas subendoteliales, en el punto de la lesión vascular. El sistema intrínseco se desencadena por la activación del factor XII de la coagulación, tras su contacto *in vitro* con superficies de vidrio o con una elevada carga eléctrica. *In vivo,* esta vía puede iniciarse por el contacto del factor XII con superficies celulares cargadas que contengan fosfolípidos.

A. Formación de fibrina

En ambos sistemas se produce una cascada de reacciones enzimáticas que transforman secuencialmente varios factores plasmáticos (proenzimas) en sus formas activas (enzimáticas). Finalmente producen el factor Xa, que convierte la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa; fig. 20.10). La trombina desempeña un papel clave en la coagulación, al ser responsable de la generación de fibrina, la GP que forma la matriz, semejante a una malla, del coágulo sanguíneo. Si no se forma la trombina, o se obstaculiza su función (p. ej., por la antitrombina III), queda inhibida la coagulación. Cada paso del proceso de activación es catalítico; por ejemplo, 1 unidad de factor X activado (Xa) tiene el potencial para gene-rar 40 unidades de trombina. Ello da lugar a la producción de grandes cantidades de fibrina en el lugar de la lesión.

B. Participación de las superficies celulares

Cada reacción de la cascada de la coagulación tiene lugar en la superficie de una célula activada localmente, donde se ha formado un complejo de proteína-proteína con una base de fosfolípidos. Dicho complejo está constituido por un fosfolípido (principalmente fosfatidilserina) en la superficie de las plaquetas o de las células endoteliales activadas; una enzima (un factor de coagulación activado); un sustrato (la forma proenzimática del factor de coagulación que ha de actuar en el paso siguiente), y un cofactor. El Ca^{++} es esencial en este proceso, al servir de puente entre los residuos de los factores de coagulación, es decir, fosfolípidos aniónicos y ácido γ-carboxiglutámico. [Nota: la extracción del Ca^{2+} con sustancias quelantes de este ion, como la etilenodiamina del ácido tetraacético o el citrato, se utiliza para impedir la coagulación en el tubo de ensayo.]

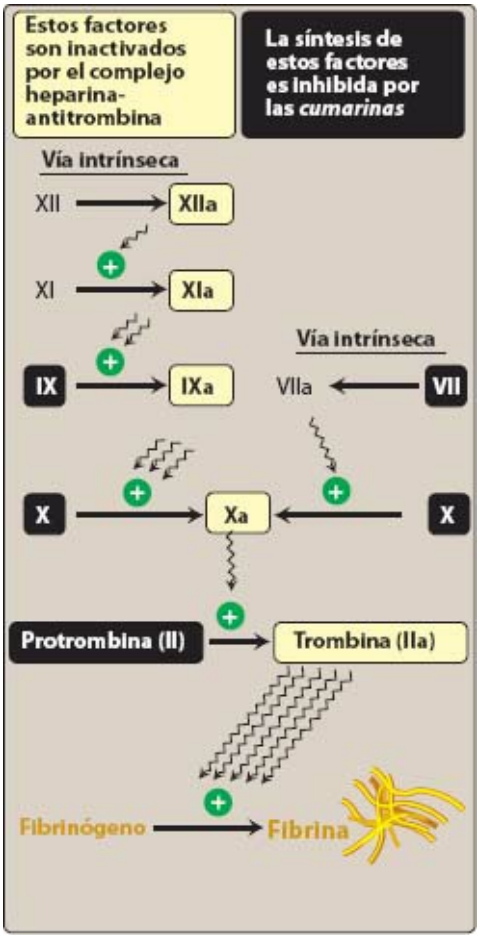


Figura 20.10
Formación del coágulo de fibrina.

C. Inhibidores de la coagulación

Es importante que la coagulación quede limitada al lugar de la lesión vascular. Existen diversos inhibidores endógenos de los factores de coagulación, tales como las proteínas C y S, la antitrombina III y el inhibidor de la vía del factor hístico. El mecanismo de acción de varios anticoagulantes, como la *heparina* y los productos relacionados con la misma, consiste en la activación de estos inhibidores endógenos (principalmente de la antitrombina III).

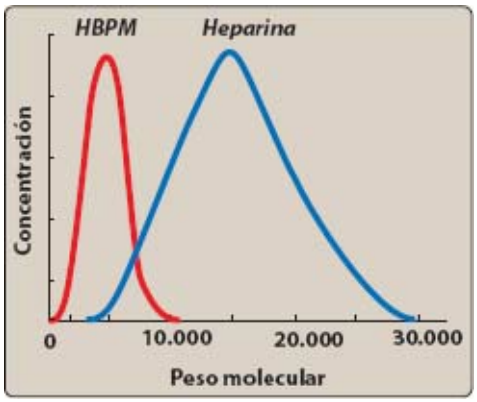


Figura 20.11
Tipicas distribuciones de los pesos moleculares de las *heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina*.

VI. ANTICOAGULANTES

Los fármacos anticoagulantes inhiben la acción de los factores de coagulación (los inhibidores de la trombina, como la *heparina* y los fármacos relacionados con ella) o interfieren en la síntesis de dichos factores (los antagonistas de la vitamina K, como la *warfarina*).

A. Inhibidores de la trombina: heparina y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La *heparina* es un anticoagulante inyectable, de acción rápida, que a menudo se utiliza como tratamiento agudo para interferir en la formación de trombos. La *heparina* se presenta normalmente como una macromolécula que forma un complejo con la histamina en los mastocitos, donde se desconoce su participación fisiológica. Para su uso comercial se extrae del intestino porcino. La *heparina* no fraccionada es una mezcla de glucosaminoglucanos aniónicos de cadena recta, con una amplia gama de pesos moleculares (fig. 20.11). Es intensamente ácida, por la presencia de grupos sulfato y ácido carboxílico (fig. 20.12) [Nota: en esta exposición se empleará el término *heparina* para indicar la forma no fraccionada del fármaco.] Al descubrir que las formas de bajo peso molecular de la *heparina (HBPM)* actúan también como anticoagulantes, se logró aislar la *enoxaparina*, el primer fármaco de esta clase que estuvo disponible en Estados Unidos. Las *HBPM* con compuestos heterogéneos (un tercio del tamaño de la *heparina* no fraccionada) producidos por la despolimerización química o enzimática de la *heparina* no fraccionada. Al carecer de algunos inconvenientes relacionados con el polímero, están reemplazando a la *heparina* en muchas situaciones clínicas. La *heparina* se emplea en la prevención de las trombosis venosas y en el tratamiento de una serie de procesos trombóticos, como la embolia pulmonar y el infarto agudo de miocardio.

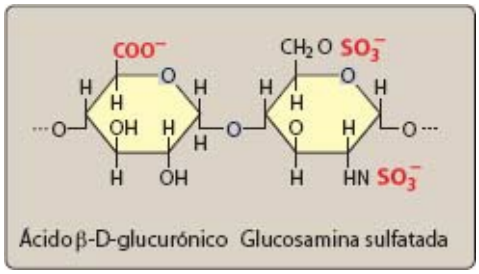


Figura 20.12
Componente disacárido de la *heparina*, con presencia de cargas negativas debidas a los grupos carboxilo y sulfato.

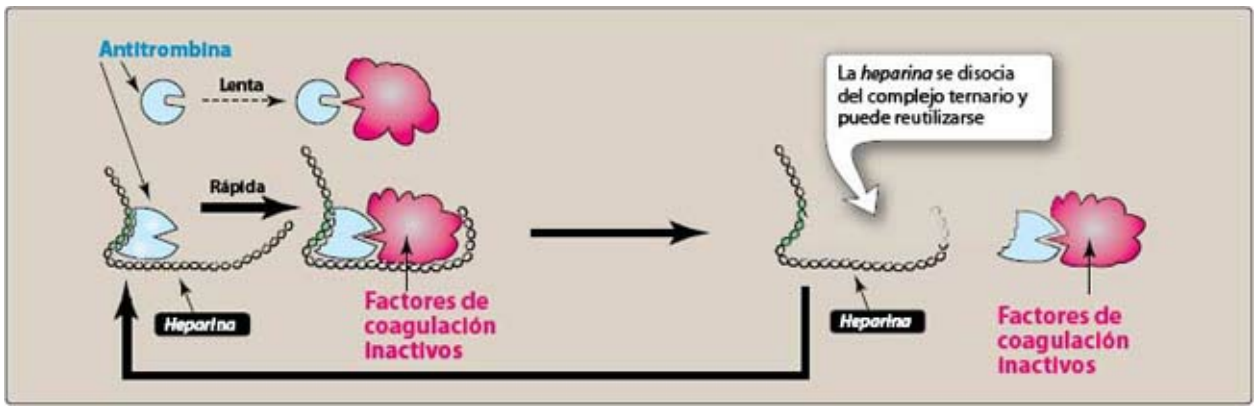


Figura 20.13
La *heparina* acelera la inactivación de los factores de coagulación por la antitrombina.

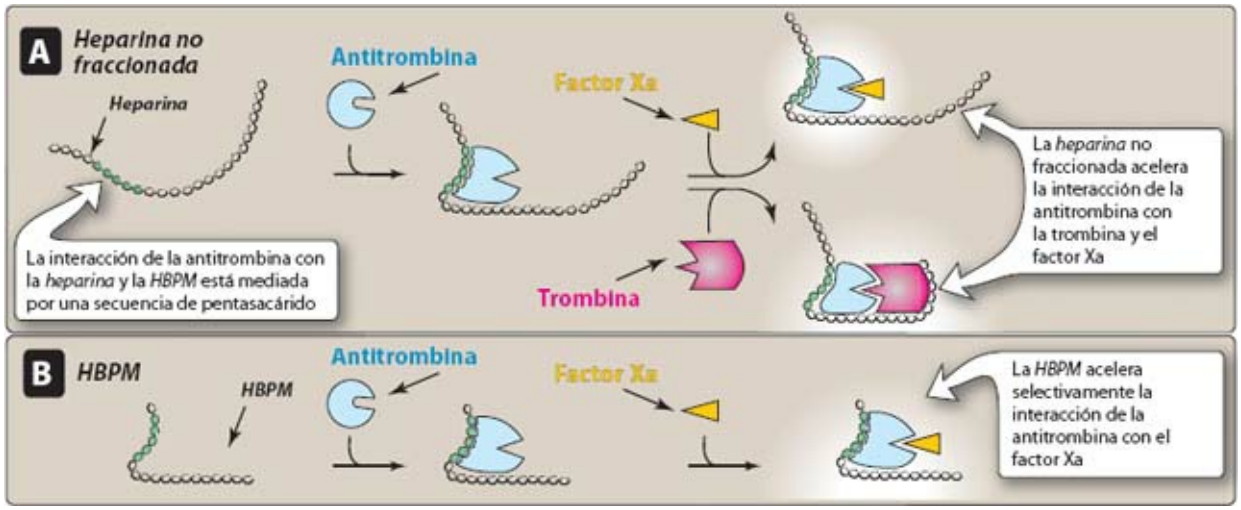


Figura 20.14
Inactivación de la trombina o del factor Xa mediada por la *heparina* y la *heparina de bajo peso molecular (HBPM).*

1. **Mecanismo de acción:** La *heparina* actúa sobre diversos objetivos moleculares, pero el efecto anticoagulante se debe a su unión con la antitrombina III, con rápida inactivación subsiguiente de los factores de coagulación (fig. 20.13). La antitrombina III es una α-globulina que inhibe las serina proteasas, incluidos varios de los factores de coagulación; los más importantes a este respecto son la trombina (factor IIa) y el factor Xa (v. fig. 20.10). En ausencia de *heparina*, la antitrombina III interactúa muy lentamente con la trombina y el factor Xa. Las moléculas de *heparina* se unen a la antitrombina III e inducen en ella un cambio estructural que acelera unas

1.000 veces su velocidad de acción. La *heparina* actúa también como modulador catalítico para la interacción de la antitrombina III con los factores de coagulación activados. La *heparina* actúa como un verdadero catalizador; permite que la antitrombina III se combine rápidamente con la trombina circulante y el factor Xa y los inhiba (fig. 20.14). En cambio, las *HBPM* forman un complejo con la antitrombina III e inactivan el factor Xa, incluido el que se localiza en las superficies plaquetarias, pero no se unen tan ávidamente con la trombina. De hecho, las *HBPM* tienen menos tendencia que la *heparina* a activar las plaquetas en reposo. [Nota: una secuencia peculiar de pentasacáridos que está presente en la *heparina* y en las *HBPM* permite que se unan con la antitrombina III (v. fig. 20.14).]

2. **Usos terapéuticos:** La *heparina* y las *HBPM* limitan la expansión de los trombos al evitar la formación de fibrina. La *heparina* ha sido el principal fármaco antitrombótico que se ha empleado para tratar la trombosis aguda de las venas profundas y la embolia pulmonar. También reduce la incidencia de los episodios tromboembólicos recurrentes. Clínicamente, la *heparina* se emplea con fines profilácticos para prevenir la trombosis venosa posoperatoria en la cirugía electiva (p. ej., en la colocación de una prótesis de cadera) y en la fase aguda del infarto de miocardio. La administración de *heparina* después de un tratamiento trombolítico disminuye la retrombosis coronaria. El fármaco se utiliza también en los aparatos de circulación extracorpórea (p. ej., en la diálisis) para prevenir las trombosis. La *heparina* y las *HBPM* son los anti-coagulantes de elección en las embarazadas con prótesis valvulares cardíacas o tromboembolia venosa, pues estos fármacos no atraviesan la placenta (por su gran tamaño y su carga negativa). La *heparina* tiene la ventaja de que su acción comienza rápidamente, y también finaliza pronto al suspender el tratamiento. A pesar de ello, se está sustituyendo su uso por las *HBPM*, como la *enoxaparina* y la *dalteparina*, dado que éstas pueden inyectarse cómodamente por vía s.c. a unas dosis basadas en el peso del paciente; además, sus efectos terapéuticos son predecibles, y también lo es su perfil farmacocinético (fig. 20.15). Específicamente, las *HBPM* no requieren el mismo control que es necesario con la *heparina*, y así se ahorran costos de laboratorio y de enfermería, además de tiempo. Estas ventajas convierten a las *HBPM* en adecuadas para el tratamiento intrahospitalario y extrahospitalario.

CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO	*HEPARINA*	*HBPM*
Semivida i.v.	2 h	4 h
Respuesta anticoagulante	Variable	Predecible
Biodisponibilidad	20%	90%
Principal efecto adverso	Hemorragias frecuentes	Hemorragias menos frecuentes
Ámbito del tratamiento	Hospital	Hospital y paciente ambulatorio

Figura 20.15
Algunas propiedades de la *heparina* y de las *heparinas de bajo peso molecular (HBPM).*

3. Farmacocinética

a. Absorción: El efecto anticoagulante de la *heparina* se inicia al cabo de unos minutos tras la administración i.v. (1 a 2 h en la administración s.c.), mientras que la actividad máxima

antifactor Xa de las *HBPM* tiene lugar unas 4 h después de la inyección s.c. (La actividad de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, como la *war-farina*, requiere un plazo de 8 a 12 h.) La *heparina* debe administrarse parenteralmente en inyección s.c. profunda, o por vía i.v., debido a que el fármaco no atraviesa fácilmente las membranas (fig. 20.16). Las *HBPM* se administran por vía s.c. [Nota: la inyección i.m. de estos fármacos está contraindicada por la formación de hematomas.] La *heparina* se administra a menudo en bolo i.v. para lograr de inmediato el efecto anticoagulante. A continuación se inyectan dosis más bajas o una infusión continua durante 7 a 10 días, con ajuste de las dosis, de tal modo que el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) sea 1,5 a 2,5 veces mayor que el control normal. Habitualmente no es necesario este control con las *HBPM*, pues las concentraciones plasmáticas y la farmacocinética de estos fármacos son predecibles. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal deben reducirse las dosis para compensar el menor funcionalismo de este órgano.

b. Destino: En la sangre, la *heparina* se une a muchas proteínas que neutralizan su actividad, originando resistencia a este fármaco. Aunque generalmente queda restringida a la circulación, el sistema monocitos-macrófagos capta la *heparina* y la despolimeriza y desulfata a productos inactivos. [Nota: por lo tanto, la *heparina* tiene una semivida más prolongada en los pacientes con cirrosis hepática.] Los metabolitos inactivos, así como una parte de la *heparina* original y las *HBPM*, se excretan por la orina. Así pues, la insuficiencia renal también prolonga la semivida de estos fármacos. La *heparina* y las *HBPM* no atraviesan la barrera placentaria. La semivida de la *heparina* es de 1,5 h aproximadamente, mientras que la semivida de las *HBPM* es 2 a 4 veces mayor, de unas 3 a 7 h.

4. Efectos adversos: A pesar de las esperanzas iniciales depositadas en que los efectos adversos de las *HBPM* fueran menores, se ha observado que sus complicaciones son similares a las que presenta la *heparina*, con la excepción de los problemas tromboembólicos, menos frecuentes con aquéllas.

a. Complicaciones hemorrágicas: La principal complicación del tratamiento con *heparina* es la hemorragia (fig. 20.17). Para minimizar este problema, debe controlarse cuidadosamente el tiempo de sangría. Para combatir las hemorragias puede suspenderse el fármaco o administrar *sulfato de protamina*, que en infusión lenta se combina iónicamente con la *heparina* para formar un complejo estable 1:1, inactivo. Es muy importante ajustar con precisión la dosis de *sulfato de protamina* (1 mg por cada 100 unidades de *heparina* administradas), debido a que el *sulfato de protamina* es un anticoagulante débil, y las cantidades excesivas pueden desencadenar episodios hemorrágicos o empeorar el potencial para las hemorragias.

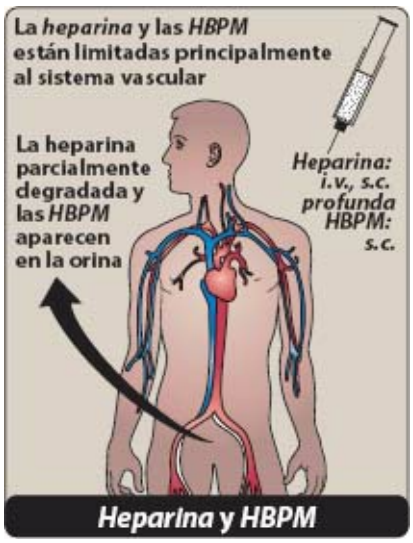


Figura 20-16
Administración y destino de la *heparina* y las *heparinas de bajo peso molecular (HBPM).*

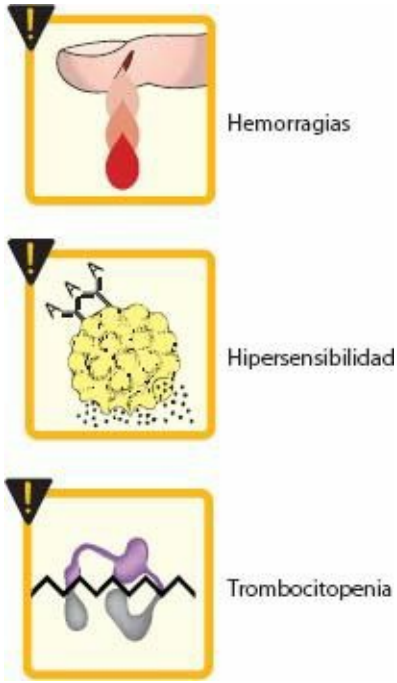


Figura 20.17
Efectos adversos de la *heparina*.

b. Reacciones de hipersensibilidad: Los preparados de *heparina* se obtienen de fuentes porcinas y pueden ser antigénicos. Las posibles reacciones adversas consisten en escalofríos, fiebre, urticaria o shock anafiláctico.

c. Trombosis: La administración crónica o intermitente de *heparina* puede disminuir la actividad de la antitrombina III, con la disminución consiguiente de la inactivación de los factores de coagulación y el incremento del riesgo de trombosis. Para minimizar este riesgo, habitualmente se emplean dosis bajas de *heparina*.

d. Trombocitopenia: Este trastorno, en el cual la sangre circulante contiene una cantidad anormalmente baja de plaquetas, es común en pacientes hospitalizados que reciben *heparina*. El tratamiento con *heparina* debe suspenderse en pacientes con trombocitopenia grave. La *heparina* puede sustituirse por otro anticoagulante, como *dabigatran, lepirudina* o *argatroban* (véase más adelante).

e. Otros: La *heparina* puede alterar las pruebas de función hepática. También se han observado osteoporosis en los tratamientos prolongados con *heparina*.

f. Contraindicaciones: La *heparina* está contraindicada en los pacientes hipersensibles a este fármaco, o bien con trastornos hemorrágicos, alcoholismo o intervenciones quirúrgicas recientes en el cerebro, el ojo o la médula espinal.

B. Inhibidor de trombina: etexilato de dabigatrán

El *etexilato de dabigatrán* es el profármaco del componente activo *dabigatrán,* que es un inhibidor directo de trombina aprobado para prevenir accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación articular. El *dabigatrán* es el primer anticoagulante oral que se aprueba en 50 años luego del descubrimiento de la *warfarina*. El *dabigatrán* no requiere vigilancia sistemática

(CNI) y tiene pocas interacciones medicamentosas comparado con la *warfarina*. El principal efecto adverso observado, como en el caso de cualquier otro anticoagulante, es hemorragia. También pueden ocurrir efectos adversos gastrointestinales con este fármaco. Debido a su eficacia, biodisponibilidad oral y propiedades farmacocinéticas predecibles, el *dabigatrán* puede ser una alternativa a la *enoxaparina* para la tromboprofilaxis en cirugía ortopédica.

C. Otros anticoagulantes parenterales

1. Lepirudina: La *lepirudina* es un antagonista directo y altamente específico de la trombina. Se trata de un polipéptido estrechamente relacionado con la hirudina, un inhibidor de la trombina derivado de la saliva de la sanguijuela medicinal. La *lepirudina* se elabora en células de levaduras mediante tecnología del ADN recombinante. Una molécula de *lepirudina* se une a una molécula de trombina, con bloqueo de la actividad trombógena de ésta. Ejerce escaso efecto sobre la agregación plaquetaria. Por vía i.v. (fig. 20.18), la *lepirudina* es eficaz en el tratamiento de la TIH y de otros trastornos tromboembólicos, y puede prevenir ulteriores complicaciones tromboembólicas. La *lepirudina* tiene una semivida de 1 h aproximadamente y sufre hidrólisis. El fármaco original y sus fragmentos se eliminan por la orina. La hemorragia es el principal efecto adverso del tratamiento con *lepirudina*, y puede exacerbarse por el tratamiento trombolítico concomitante, como *estreptocinasa* o *alteplasa*. Cerca de la mitad de los pacientes que reciben *lepirudina* desarrolla anticuerpos. Sin embargo, el complejo fármaco-anticuerpo conserva actividad anticoagulante. Dado que la eliminación renal del complejo es más lenta que la del fármaco libre, puede aumentar el efecto anticoagulante. Es importante controlar la cifra del TTPa y la función renal en los pacientes que reciben *lepirudina*.

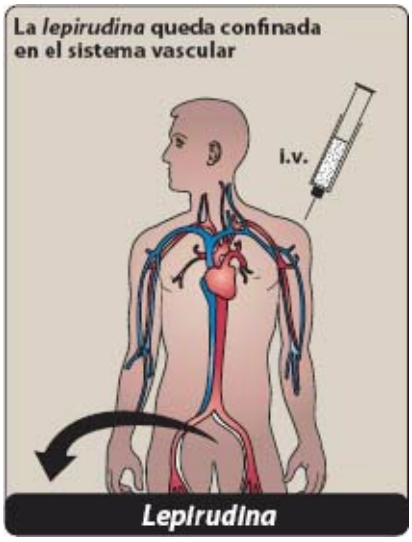


Figura 20.18
Administración de *lepirudina*.

2. Argatrobán: El *argatrobán* es un anticoagulante parenteral, con una molécula de pequeño tamaño, que inhibe directamente la trombina. El *argatrobán* se utiliza profilácticamente para el tratamiento de la trombosis en los pacientes con TIH; también está autorizada su administración durante las intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con TIH o riesgo de desarrollarla. El *argatrobán* se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de unos 50 min. Se controla mediante el TTPa. También deben controlarse las cifras de hemoglobina y hematócrito. Dado que se metaboliza en el hígado, puede usarse en los pacientes con disfunción renal, pero hay que tener precaución cuando existe una disfunción hepática. Al igual que los otros fármacos de esta clase, el

principal efecto adverso es la aparición de hemorragias.

3. **Fondaparinux:** El *fondaparinux* es el primero de una nueva serie de pentasacáridos anticoagulantes, puramente sintéticos, derivados sin variabilidad de acción biológica. Ha sido aprobado recientemente por la *U.S. Food and Drug Administration* para utilizar en la profilaxis de la trombosis venosa profunda, que puede conducir a la embolia pulmonar, en los pacientes intervenidos por fractura de cadera o colocación de prótesis de cadera o rodilla. Este fármaco sólo inhibe selectivamente el factor Xa. Al unirse selectivamente a la antitrombina III, el *fondaparinux* potencia (300 a 1.000 veces) la neutralización innata del factor Xa por la antitrombina III. Se absorbe bien por vía s.c., tiene un perfil farmacológico predecible y requiere menos control que la *heparina*. El *fondaparinux* se elimina por la orina, principalmente sin modificar, y su semivida de eliminación es de 17 a 21 h. Está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (< 30 ml/min). Los episodios hemorrágicos son el principal efecto adverso del tratamiento con *fondaparinux*. La trombocitopenia, en particular la de tipo II, no constituye un problema y este fármaco puede utilizarse en pacientes con TIH.

D. Antagonistas de la vitamina K

Los anticoagulantes cumarínicos, que incluyen la *warfarina* y el *dicumarol*, deben su acción a la capacidad para antagonizar las funciones de cofactor que ejerce la vitamina K. El único anticoagulante cumarínico terapéuticamente relevante es la *warfarina*. Inicialmente utilizada como raticida, la *warfarina* se emplea ahora clínicamente de un modo amplio como anticoagulante oral. Sin embargo, al disponer de las *HBPM* y de los inhibidores de la agregación plaquetaria, está disminuyendo la utilización de los antagonistas de la vitamina K. La morbilidad potencial asociada con la administración de *warfarina* hace que sea importante identificar a los pacientes que presentan realmente riesgo de sufrir trombosis. [Nota: en la década de 1990 se adoptó el cociente normalizado internacional (CNI) para vigilar la concentración de *warfarina*. El CNI corrige variaciones que ocurrirían con diversos reactivos de tromboplastina, entre diferentes hospitales, y cuando un hospital recibe nuevos lotes de reactivo.] Incluso con un cuidadoso control del tiempo de protrombina para mantenerlo 1,5 a 2,5 veces más prolongado que los valores normales, no se evitan las complicaciones hemorrágicas en cerca del 20% de los pacientes.

1. **Mecanismo de acción:** Varios de los factores de coagulación proteicos (II, VII, IX y X; v. fig. 20.10) requieren la vitamina K como cofactor para su síntesis en el hígado. Estos factores experimentan una modificación postranslacional, dependiente de la vitamina K, mediante la cual diversos residuos de ácido glutámico se carboxilan para formar residuos de ácido γ-carboxiglutámico (fig. 20.19). Estos últimos se unen a los iones de calcio, esenciales para la acción mutua entre los factores de coagulación y las membranas plaquetarias. En las reacciones de carboxilación, la carboxilasa dependiente de la vitamina K fija el CO_2 para formar el nuevo grupo COOH sobre el ácido glutámico. El cofactor vitamina K reducida se convierte en epóxido de vitamina K en el curso de la reacción. La vitamina K se regenera a partir del epóxido median-te la epóxido de vitamina K reductasa, la enzima que es inhibida por la *warfarina*. El tratamiento con *warfarina* da lugar a la producción de factores de coagulación con menor actividad (10-40% de lo normal), al carecer de suficientes cadenas laterales de γ-carboxiglutamilo. A diferencia de la *heparina*, los efectos anticoagulantes de la *warfarina* no se manifiestan hasta 8 a 12 h después de su administración, y los efectos máximos pueden retrasarse hasta 72 a 96 h, es decir, el tiempo necesario para que se agoten los depósitos circulantes de los factores de coagulación. Los efectos anticoagulantes de la *warfarina* pueden contrarrestarse mediante la administración de vitamina K, aunque ello requiere aproximadamente 24 h (el tiempo necesario para la degradación de los

factores de coagulación ya sintetizados).

2. Usos terapéuticos: La *warfarina* se usa para prevenir la progresión o repetición de la trombosis venosa profunda aguda o la embolia pulmonar, después de un tratamiento inicial con *heparina*. También se emplea para prevenir las tromboembolias venosas durante la cirugía ortopédica o ginecológica. Se utiliza profilácticamente en los pacientes con infarto agudo de miocardio, prótesis valvulares cardíacas o fibrilación auricular crónica.

3. Farmacocinética

a. Absorción: La *warfarina* se absorbe rápidamente después de la administración oral (biodisponibilidad del 100%, con escasas variaciones individuales). Aunque la presencia de alimentos puede retardar la absorción, no influye en el grado de absorción total del fármaco. La *warfarina* está unida en un 99% a la albúmina plasmática, unión que evita su difusión al líquido cefalorraquídeo, la orina y la leche. Sin embargo, los fármacos que poseen una mayor afinidad por el lugar de unión con la albúmina, como las sulfamidas, pueden desplazar al anticoagulante y aumentar transitoriamente su actividad. La *warfarina* atraviesa fácilmente la barrera placentaria. La semivida de la *warfarina* es de unas 40 h, aunque existen grandes variaciones individuales a este respecto. Para controlar el tratamiento con *warfarina* puede utilizarse el tiempo de protrombina, una medida de la vía extrínseca. En la década de 1990 se adoptó para ello el cociente normalizado internacional (INR). El INR corrige las posibles variaciones que ocurrían con los diferentes reactivos de tromboplastina, o bien entre los distintos hospitales o con la adquisición de un nuevo lote de reactivos en un mismo hospital. El objetivo del tratamiento con *warfarina* es alcanzar un INR de 2 a 3 en la mayoría de las indicaciones, y de 2,5 a 3,5 en los pacientes con prótesis valvulares mecánicas cardíacas. La *warfarina* tiene índice terapéutico estrecho, por lo cual es importante que el CNI se mantenga dentro del intervalo óptimo. Los valores de CNI por arriba o abajo del intervalo incrementan el riesgo de hemorragia y trombosis, respectivamente.

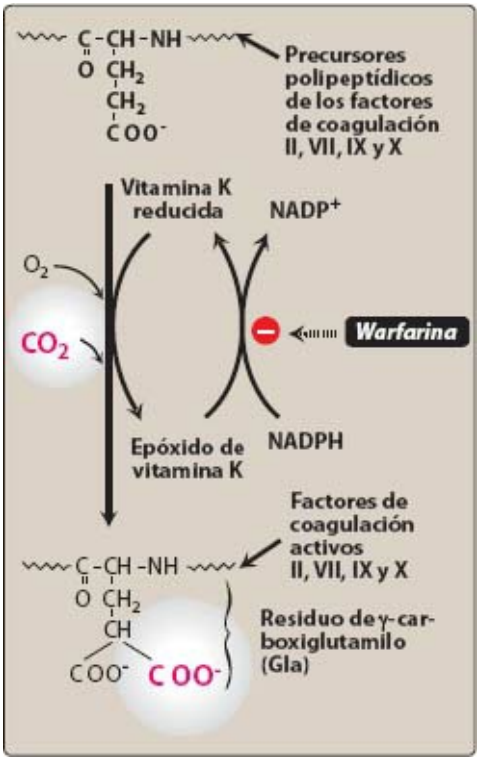


Figura 20-19
Mecanismo de acción de la *warfarina*. NADP+, forma oxidada del fosfato del dinucleótido de

nicotinamida-adenina; NADPH, forma reducida del fosfato del dinucleótido de nicotinamidaadenina.

b. Destino: Los productos del metabolismo de la *warfarina*, catalizados por el sistema del citocromo P450, son inactivos. Tras su conjugación con el ácido glucurónico, se excretan por la orina y las heces. Los agentes que afectan al metabolismo de la warfarina pueden alterar sus efectos terapéuticos.

4. Efectos adversos

a. Trastornos hemorrágicos: La principal reacción desfavorable causada por el tratamiento con *warfarina* es la hemorragia. Es importante controlar con frecuencia y ajustar el efecto anticoagulante. Las hemorragias menores pueden tratarse mediante el cese del tratamiento y la administración de vitamina K oral; las hemorragias graves requieren grandes dosis de vitamina K por vía i.v. También pueden emplearse transfusiones de sangre total, plasma congelado o concentrados plasmáticos de los factores de coagulación, para detener las hemorragias. Las lesiones y necrosis cutáneas son complicaciones raras del tratamiento con *warfarina* que aparecen sobre todo en la mujer. El síndrome de cianosis del dedo gordo del pie, con dolores y coloración azulada del dedo, que se produce por émbolos de colesterol procedentes de las placas, se ha observado también en el tratamiento con *warfarina.*

b. Interacciones farmacológicas: La *warfarina* presenta numerosas interacciones farmacológicas que pueden potenciar o disminuir su efecto anticoagulante. La lista de los fármacos que interactúan con ella es extensa. En la figura 20.20 se ofrece un resumen de algunas de las interacciones importantes. Muchos otros factores influyen en las respuestas terapéuticas de la *warfarina*. Entre esos factores se incluyen cambios ambientales, alimentación, condición física y fármacos. Tal vez sea necesario vigilar más de cerca la respuesta del paciente con mediciones adicionales de tiempo de protrombina/CNI si se encuentra uno o más de los factores enumerados.

c. Estados patológicos: El déficit de vitamina K, las hepatopatías que alteran la síntesis de los factores de coagulación o influyen en el metabolismo de la *warfarina*, y los estados hipermetabólicos que aumentan el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, pueden influir en el estado hipoprotrombinémico del paciente e incrementar su respuesta a los anticoagulantes orales. Otras enfermedades, como la neoplásica, la hiperlipidemia, y el hipotiroidismo, pueden afectar la respuesta del paciente a la warfarina.

d. Contraindicaciones: La *warfarina* no debe utilizarse nunca durante el embarazo, dado que es teratógena y puede ocasionar el aborto o malformaciones congénitas. Si es necesario administrar tratamiento anticoagulante durante el embarazo, puede usarse *heparina* ordinaria o de bajo peso molecular.

VII. TROMBOLÍTICOS

La enfermedad tromboembólica aguda puede tratarse en determinados casos mediante la administración de fármacos que activan la conversión del plasminógeno en plasmina, una serina proteasa que hidroliza la fibrina y disuelve los coágulos (fig. 20.21). La *estreptocinasa*, uno de los primeros fármacos autorizados de esta clase, causa un estado fibrinolítico que puede ocasionar problemas hemorrágicos. La *alteplasa* actúa más localmente so-bre la fibrina trombótica para producir fibrinólisis. En la figura 20.22 se comparan estos fármacos trombolíticos habitualmente usados. La experiencia clínica ha mostrado una eficacia casi igual entre la *estreptocinasa* y la *alteplasa*. Lamentablemente, la terapéutica trombolítica es ineficaz en cerca del 20% de las arterias

infartadas, y aproximadamente el 15% de las arterias que se abren, vuelven a cerrarse. En el caso del infarto de miocardio, los fármacos trombolíticos se reservan para aquellos casos en que la angioplastia no es una opción, o hasta que el paciente pueda trasladarse a una institución donde realicen intervenciones coronarias percutáneas. Los fibrinolíticos pueden lisar los trombos normales y los patológicos.



Figura 20.20
Fármacos que influyen en el efecto anticoagulante de la *warfarina*.

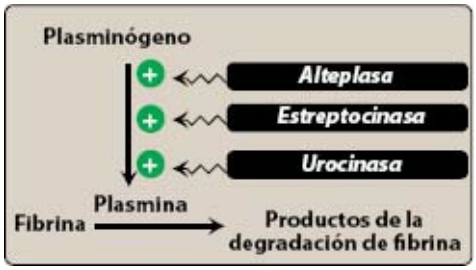


Figura 20.21
Activación del plasminógeno por fármacos trombolíticos.

A. Características comunes de los trombolíticos

1. **Mecanismo de acción:** Los trombolíticos comparten una serie de características. Todos actúan directa o indirectamente para convertir el plasminógeno en plasmina, que a su vez disocia la fibrina, produciendo la lisis de los trombos (v. fig. 20.21). La disolución del coágulo y la repercusión ocurren con más frecuencia cuando se inicia el tratamiento precozmente después de la formación del coágulo, pues los coágulos se vuelven más resistentes a la lisis a medida que envejecen. Lamentablemente, al disolverse el coágulo pueden aumentar los trombos locales, con mayor capacidad de agregación plaquetaria y trombosis. Para prevenirlo pueden administrarse fármacos antiplaquetarios, como el *AAS*, o antitrombóticos, como la *heparina*.

2. **Usos terapéuticos:** Originalmente empleados para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar grave, los fármacos trombolíticos se utilizan ahora con menos frecuencia para dichos pro cesos. Su tendencia a causar hemorragias ha dificultado también su uso en el tratamiento del infarto de miocardio o la trombosis arterial periférica. Los trombolíticos son útiles para restaurar el funcionalismo de los catéteres y las derivaciones porque lisan los coágulos obstructivos. Los trombolíticos se emplean también para disolver los coágulos que originan ictus.

3. **Farmacocinética:** En el infarto de miocardio, la aplicación intracoronaria de los fármacos es la más fiable para lograr la recanalización. No siempre es posible realizar el cateterismo cardíaco en la "ventana terapéutica" de 2 a 6 h, después de la cual es menos probable que se logre una mejoría miocárdica significativa. Por lo tanto, los trombolíticos suelen administrarse por vía i.v., dado que esta vía es rápida, barata y no presenta los riesgos propios del cateterismo.

4. **Efectos adversos:** Los trombolíticos no diferencian entre la fibrina de un trombo no deseado y la de un trombo hemostático beneficioso. La hemorragia es, pues, un efecto adverso importante. Por ejemplo, una lesión previamente no sospechada, como una úlcera péptica, puede sangrar tras la inyección de un trombolítico (fig. 20.23). Estos fármacos están contraindicados en los pacientes con heridas que se están curando, mujeres embarazadas, historia de accidente cerebrovascular o metástasis cancerosas. La presencia continuada de estímulos trombógenos puede causar retrombosis después de la lisis del coágulo inicial.

B. Alteplasa

La *alteplasa* (conocida anteriormente como *activador del plasminógeno hístico*, o *tPA*), es una serina proteasa derivada originalmente de células cultivadas del melanoma humano. Actualmente se obtiene por tecnología de ADN recombinante.

1. **Mecanismo de acción:** La *alteplasa* posee escasa afinidad por el plasminógeno libre en el plasma, pero activa rápidamente el plasminó-geno unido a la fibrina en un trombo o en un coágulo hemostático. La *alteplasa* se califica pues como «selectiva de la fibrina»; a dosis bajas tiene la ventaja de lisar sólo la fibrina, sin la degradación no deseada de otras proteínas, especialmente del fibrinógeno. Ello contrasta con la *estreptocinasa*, que actúa sobre el plasminógeno libre e induce un estado fibrinolítico generalizado. [Nota: con las dosis de *alteplasa* que se utilizan clínicamente en la actualidad, puede activarse el plasminógeno circulante y producirse hemorragias.]

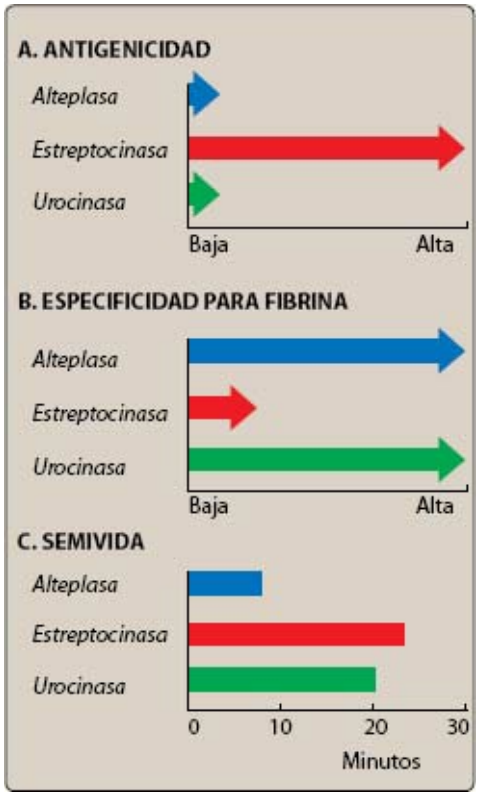


Figura 20.22
Comparación de enzimas trombolíticas.

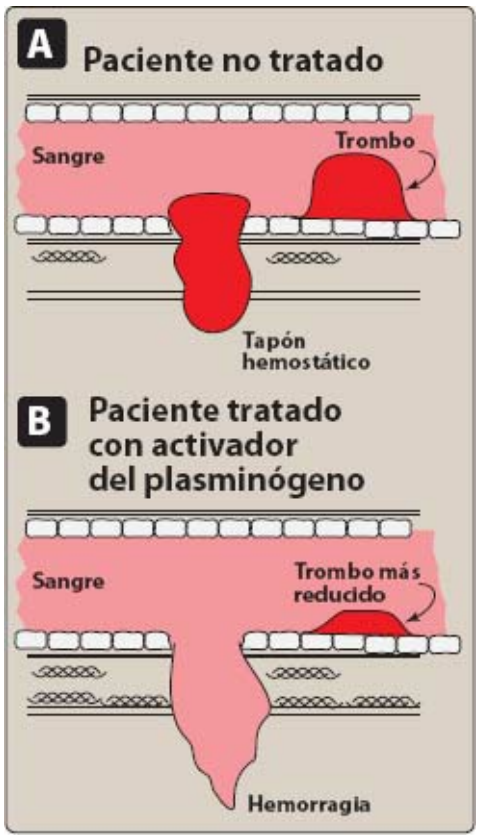


Figura 20.23
Degradación de los trombos no deseados y de un tapón hemostático bene†cioso por acción de los activadores del plasminógeno.

2. Usos terapéuticos: La *alteplasa* está autorizada para el tratamiento del infarto de miocardio, la embolia pulmonar masiva y el ictus isquémico agudo. La *alteplasa* parece superior a la

estreptocinasa para disolver coágulos antiguos, y es posible que se apruebe finalmente para otras aplicaciones. La *alteplasa*, administrada en el plazo de 3 h tras el comienzo del ictus isquémico, mejora significativamente la evolución clínica, es decir, la capacidad del paciente para realizar sus actividades de la vida diaria (fig. 20.24). La *reteplasa* es similar a la *alteplasa* y puede emplearse como alternativa a ésta.

3. **Farmacocinética:** La *alteplasa* tiene una semivida muy corta (5 a 30 min) y por esta razón se administra en forma de dosis total, 0,9 mg/kg. El 10% de la dosis total se inyecta en bolo i.v., y el resto durante 60 min.

4. **Efectos adversos.** Pueden aparecer complicaciones hemorrágicas, incluidas las digestivas y las cerebrales.

C. Estreptocinasa

La *estreptocinasa* es una proteína extracelular purificada obtenida de caldos de cultivo de estreptococos β-hemolíticos del grupo C.

1. **Mecanismo de acción:** La *estreptocinasa* carece de actividad enzimática. En vez de ello, forma un complejo enzimáticamente activo 1:1 con el plasminógeno. Este complejo activo convierte el plasminógeno libre en la enzima activa plasmina (fig. 20.25). Además de hidrolizar los tapones de fibrina, el complejo también cataliza la degradación del fibrinógeno y de los factores de coagulación V y VII (fig. 20.26)

2. **Usos terapéuticos:** La *estreptocinasa* está autorizada para su administración en la embolia pulmonar aguda, así como en la trombosis venosa profunda, el infarto agudo de miocardio, la trombosis arterial y las derivaciones de acceso ocluidas.

3. **Farmacocinética:** El tratamiento con *estreptocinasa* se instituye en el plazo de 4 h de un infarto de miocardio y se perfunde durante 1 h. Su semivida es inferior a media hora. Debe controlarse el tiempo de tromboplastina y mantenerlo a un nivel 2 a 5 veces superior al del control. Al suspender el tratamiento se pueden administrar *heparina* o anticoagulantes orales.

4. **Efectos adversos**

   a. **Trastornos hemorrágicos:** La activación del plasminógeno circulante por la *estreptocinasa* eleva las concentraciones de plasmina, que puede desencadenar hemorragias al disolver los tapones hemostáticos (v. fig. 20.23). En los raros casos de hemorragias potencialmente letales, puede administrarse *ácido aminocaproico*.

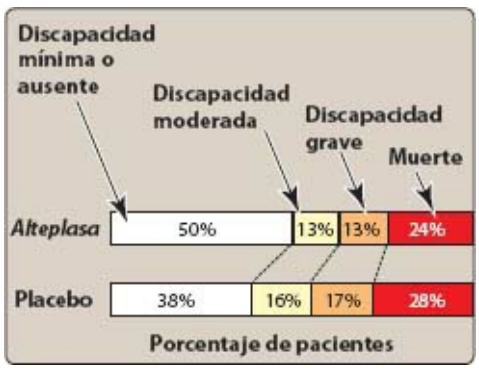


Figura 20.24
Evolución a los 12 meses en los pacientes con ictus tratados con *alteplasa* en las 3 h siguientes al comienzo de los síntomas, en comparación con los que recibieron un placebo.

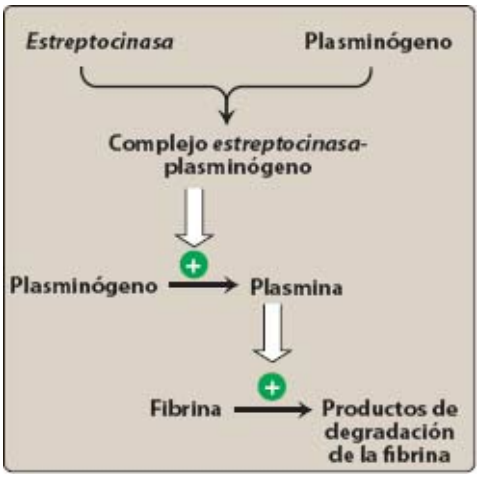


Figura 20.25
Mecanismo de acción de la *estreptocinasa*.



Figura 20.26
La *estreptocinasa* degrada la fibrina y el fibrinógeno.

b. Hipersensibilidad: La *estreptocinasa* es una proteína extraña, con antigenicidad. Pueden aparecer exantemas, fiebre y, raras veces, anafilaxia. Dado que la mayoría de los individuos ha padecido una infección estreptocócica en algún momento de su vida, es probable que existan anticuerpos antiestreptocócicos circulantes contra la *estreptocinasa*. Estos anticuerpos pueden combinarse con la *estreptocinasa* y neutralizar sus propiedades fibrinolíticas, razón por la que deben administrarse cantidades de *estreptocinasa* suficientes para superar los anti-cuerpos y que proporcionen una concentración terapéutica de plasmina. La presencia de anticuerpos antiestreptocócicos en los pacientes puede asociarse con la aparición de fiebre, reacciones alérgicas y fracaso terapéutico. La incidencia de reacciones alérgicas es del 3% aproximadamente.

D. Anistreplasa (complejo activador anisoilado plasminógeno-estreptocinasa)

Anistreplasa es un complejo preformado de *estreptocinasa* y plasminógeno; se considera como un profármaco. La *estreptocinasa* debe liberarse, y sólo el plasminógeno asociado se convierte en plasmina.

E. Urocinasa

La *urocinasa* es producida de manera natural por los riñones. La *urocinasa* terapéutica se aísla de

células renales humanas y tiene baja antigenicidad.

1. **Mecanismo de acción:** La urocinasa escinde de manera directa el en-lace arginina-valina del plasminógeno para generar la plasmina activa.
2. **Usos terapéuticos:** La *urocinasa* sólo está aprobada para la lisis de émbolos pulmonares. Entre los usos no aprobados está el tratamiento de infarto miocárdico agudo, tromboembolia arterial, trombosis coronaria y trombosis venosa profunda.
3. **Farmacocinética:** La *urocinasa* es de efecto breve y es depurada con rapidez por el hígado (la vía renal tiene un cometido menor). Así, la semivida plasmática de la *urocinasa* es de unos 20 min. La semivida puede ser prolongada en pacientes con deterioro hepático.
4. **Efectos adversos:** Hemorragia es el efecto secundario más común. También se han informado reacciones alérgicas o anafilácticas raras.

VIII. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LAS HEMORRAGIAS

Los problemas hemorrágicos pueden tener su origen en procesos patológicos naturales, como la hemofilia, o en estados fibrinolíticos surgidos después de la cirugía digestiva o la prostatectomía. La administración de anticoagulantes puede producir también hemorragias. Ciertas proteínas naturales y la vitamina K, así como los antagonistas sintéticos, son eficaces para controlar estas hemorragias. Por ejemplo, la hemofilia es consecuencia de una disminución de los factores de coagulación plasmáticos, generalmente los factores VIII y IX. Se dispone de preparados concentrados de estos factores, obtenidos de donantes humanos. Estos preparados se asocian, sin embargo, a cierto riesgo de transmitir infecciones víricas. La transfusión de sangre es también una opción para tratar las hemorragias graves.

A. Ácido aminocaproico y ácido tranexámico

Los estados fibrinolíticos pueden controlarse mediante la administración de *ácido aminocaproico* o *ácido tranexámico*. Ambos fármacos son sintéticos e inhiben la activación del plasminógeno, son activos por v.o. y se excretan por la orina. Un efecto potencial del tratamiento es la trombosis intravascular.

B. Sulfato de protamina

El *sulfato de protamina* antagoniza los efectos anticoagulantes de la *heparina*. Esta proteína procede del esperma o los testículos de pescados y es rica en arginina, lo que explica su carácter básico. La *protamina* cargada positivamente interactúa con la *heparina*, cargada negativamente, con formación de un complejo estable sin actividad anticoagulante. Sus efectos adversos consisten en hipersensibilidad, disnea, rubefacción, bradicardia e hipotensión cuando se inyecta rápidamente.

C. Vitamina K

No es sorprendente que la administración de vitamina K_1 (*fitonadiona*) yugule los problemas hemorrágicos debidos a los anticoagulantes orales, dado que estas sustancias actúan al interferir en la acción de la vitamina K (v. fig. 20.19). La respuesta a la vitamina K es lenta, pues requiere unas 24 h (tiempo necesario para sintetizar nuevos factores de coagulación). Así pues, si es necesaria una hemostasia inmediata, debe perfundirse plasma fresco congelado.

D. Aprotinina

La *aprotinina* es un inhibidor de la serina proteasa que cohíbe las hemorragias al bloquear la

plasmina. Puede inhibir la *estreptocinasa*. Está autorizada profilácticamente para reducir las pérdidas de sangre perioperatorias y la necesidad de transfusiones en los pacientes sometidos a cirugía con circulación extracorpórea. La *aprotinina* puede causar disfunción renal y reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas). Además, no debe administrarse a los pacientes que la hayan recibido durante los 12 meses anteriores, por la posibilidad de reacciones anafilácticas.

IX. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LA ANEMIA

La anemia se define como una concentración de hemoglobina plasmática inferior a la normal, por la existencia de un menor número de hematíes circulantes o de un contenido total de hemoglobina anormalmente bajo por unidad de volumen sanguíneo. La anemia puede producirse por pérdidas crónicas de sangre, anomalías de la médula ósea, aumento de la hemólisis, infecciones, procesos malignos, trastornos endocrinos, insuficiencia renal y otras diversas afecciones. La anemia puede corregirse, al menos temporal-mente, por transfusión de sangre total. Un gran número de fármacos causan efectos tóxicos sobre las células sanguíneas, la producción de hemoglobina o los órganos eritropoyéticos, y esto a su vez puede causar anemia. Además, las anemias nutricionales se originan por insuficiencias dietéticas de sustancias como el hierro, el ácido fólico o la vitamina B_{12} (cianocobalamina), necesarias para una eritropoyesis normal.

A. Hierro

El hierro se almacena en las células de la mucosa intestinal en forma de ferritina (un complejo hierro-proteína) hasta que lo necesita el organismo. El déficit de hierro se produce por pérdidas agudas o crónicas de sangre, aporte insuficiente durante los brotes de crecimiento infantil, o en mujeres con menstruaciones abundantes o embarazadas. Así pues, el déficit de hierro es consecuencia de un balance negativo de este mineral por agotamiento de sus depósitos y/o aporte insuficiente, culminando en una anemia hipocrómica microcítica (con una baja concentración de hierro y unos hematíes de pequeño tamaño). Para corregir el déficit es necesario administrar *sulfato ferroso,* cuyos efectos adversos más frecuentes son los trastornos digestivos por irritación local.

B. Ácido fólico

La indicación principal del ácido fólico es el tratamiento de los estados de déficit consecutivos a unas concentraciones insuficientes de la vitamina. El déficit de folato puede derivar de: *1)* aumento de las demandas (p. ej., embarazo y lactancia); *2)* absorción escasa por patología del intestino delgado; *3)* alcoholismo, o *4)* tratamiento con inhibidores de la dihidrofolato reductasa (p. ej., *metotrexato* o *trimetoprima*). Un resultado principal del déficit de ácido fólico es la anemia megaloblástica (hematíes de gran tamaño), producida por una menor síntesis de purinas y pirimidinas. A consecuencia de ello, el tejido eritropoyético es incapaz de elaborar ADN y de proliferar (fig. 20.27). [Nota: para evitar las complicaciones neurológicas del déficit de vitamina B_{12}, es importante valorar el origen de la anemia megaloblástica, antes de instituir el tratamiento. El déficit de vitamina B_{12} y el déficit de folato causan síntomas similares (v. más adelante).] El *ácido fólico* se absorbe bien en el yeyuno normal. Si se ingieren cantidades excesivas de la vitamina, se excretan por la orina y las heces. La administración oral de *ácido fólico* carece de acciones tóxicas conocidas. Se han informado reacciones de hipersensibilidad poco comunes a las inyecciones parenterales

C. Cianocobalamina (vitamina B_{12})

El déficit de vitamina B_{12} puede ser consecuencia de unas bajas concentraciones en la dieta o, con

más frecuencia, de una escasa absorción de la vitamina por falla de producción del factor intrínseco en las células parietales gástricas (como en la anemia perniciosa), o a una pérdida de actividad del receptor necesario para la captación intestinal de la vitamina. El factor intrínseco es una GP producida por las células parietales del estómago; es necesario para la absorción de la vitamina B_{12}. En los pacientes sometidos a cirugía bariátrica (intervenciones digestivas para combatir la obesidad), se requieren grandes dosis de vitamina B_{12} por v.o., sublingual o en administración parenteral una vez al mes. Los síndromes de malabsorción inespecíficos o la resección gástrica pueden causar también un déficit de vitamina B_{12}. La vitamina puede administrarse por v.o. (para la carencia en la dieta), i.m. o s.c. profunda (para la anemia perniciosa). [Nota: la administración aislada de *ácido fólico* corrige la anomalía hematológica y enmascara el déficit de vitamina B_{12}, que luego puede avanzar hasta una disfunción neurológica y una neuropatología grave. La anemia megaloblástica no debe tratarse sólo con *ácido fólico*, sino con una combinación de *folato* y vitamina B_{12}.] En la anemia perniciosa, el tratamiento debe durar toda la vida. La vitamina carece de efectos adversos conocidos. En raras ocasiones, se han reportado dolor de cabeza, náu-seas, vómitos, y la rinitis con la formulación intranasal.

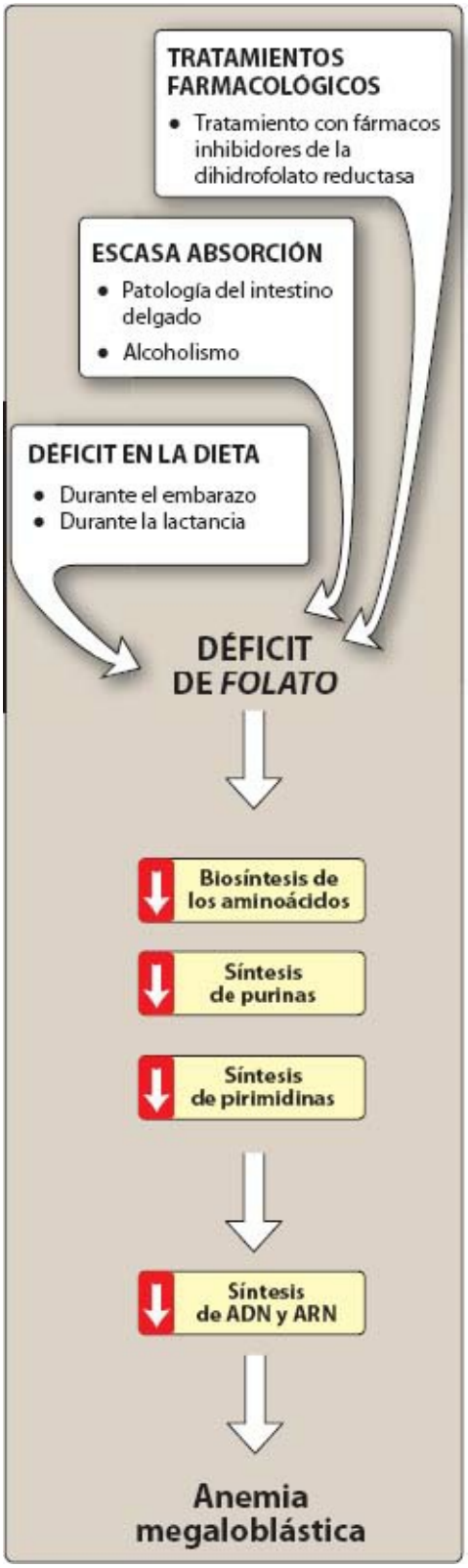


Figura 20.27
Causas y consecuencias del déficit de ácido fólico.

D. Eritropoyetina y darbepoetina

La *eritropoyetina* es una GP, elaborada normalmente por el riñón, que regula la proliferación y diferenciación de los hematíes en la médula ósea. La *eritropoyetina* humana, elaborada con tecnología de ADN recombinante (epoetina), es eficaz en el tratamiento de la anemia producida por patología renal terminal, así como en la anemia asociada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y en la anemia de algunos pacientes cancerosos. La *darbepoetina* es un

tipo de *eritropoyetina* de acción prolongada, que difiere de esta última por la adición de dos cadenas de hidratos de carbono, característica que mejora su actividad biológica. La *darbepoetina* presenta un menor aclaramiento y una semivida aproximadamente triple, en comparación con la epoetina. Debido al comienzo tardío de su acción, la *darbepoetina* carece de valor en el tratamiento agudo de la anemia. Puede ser necesario administrar complementos de hierro para obtener una respuesta adecuada. La proteína se administra habitualmente por vía i.v. en los pacientes sometidos a diálisis renal, pero es preferible la vía s.c. Los efectos adversos son generalmente bien tolerados, pero en algunos casos pueden producirse aumentos de la presión arterial y artralgias. [Nota: el aumento de la presión arterial puede deberse a incrementos de la resistencia vascular periférica y/o de la viscosidad sanguínea.] Cuando la epoetina se utiliza para aumentar la concentración de hemoglobina > 12 g/dl, pueden sobrevenir accidentes cardiovasculares potencialmente mortales, mayor riesgo de muerte, acortamiento del tiempo de progresión tumoral y/o disminución de la supervivencia. En todos los pacientes que reciben epoetina se ha de administrar la dosis mínima eficaz sin superar los 12 g/dl de hemoglobina, que no debe aumentar más de 1 g/dl en el plazo de 2 semanas.

X. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA DREPANOCITOSIS

A. Hidroxicarbamida

Los ensayos clínicos han mostrado que la *hidroxicarbamida* puede aliviar el doloroso curso clínico de la drepanocitosis (fig. 20.28). La *hidroxicarbamida* también se utiliza actualmente para tratar la leucemia mieloide crónica y la policitemia vera. En la drepanocitosis, el fármaco aumenta las concentraciones de hemoglobina fetal y diluye la hemoglobina S (HbS) anormal. Este proceso dura varios meses. En los pacientes tratados se retrasa la polimerización de la HbS, de modo que no se producen las crisis dolorosas debidas al bloqueo de los capilares por los drepanocitos, con anoxia hística. Los efectos adversos importantes de la *hidroxicarbamida* son la supresión de la médula ósea y la vasculitis cutánea. Es importante que la administración de *hidroxicarbamida* se realice bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la drepanocitosis.

B. Pentoxifilina

La *pentoxifilina* es un derivado de la metilxantina al que se ha llamado “modificador reológico”. Incrementa la deformabilidad de los eritrocitos (mejora su flexibilidad) y reduce la viscosidad de la sangre. Esto aminora la resistencia vascular sistémica total, mejora el flujo sanguíneo y fomenta la oxigenación tisular en pacientes con enfermedad vascular periférica. Está indicada para tratar la claudicación intermitente, en la cual controla de manera modesta el funcionamiento y los síntomas. Entre los usos no aprobados se incluye mejoría de los síntomas psicopatológicos en pacientes con insuficiencia cerebrovascular. Se le ha estudiado en angiopatías diabéticas, ataques isquémicos transitorios, úlceras de las piernas, anemias drepanocíticas, accidente cerebrovascular y fenómeno de Raynaud. Está disponible en tabletas de liberación controlada o extendida, y la dosis es de una tableta entera tres veces al día con alimento.

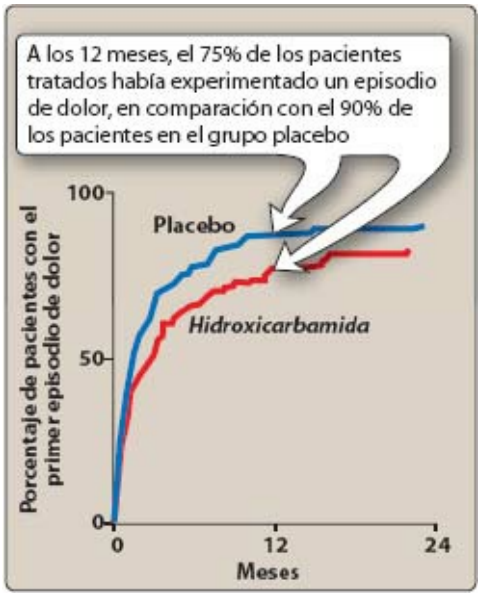


Figura 20.28
Efecto del tratamiento con *hidroxicarbamida* sobre el porcentaje de pacientes con drepanocitosis que sufre el primer episodio doloroso.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

20.1 Una mujer de 22 años acudió al servicio de urgencias por presentar dolor e hinchazón en la pierna derecha. En la ecografía se apreció una trombosis en la vena poplítea. La paciente, que se encontraba en el segundo trimestre del embarazo, se trató durante 7 días con heparina no fraccionada i.v. El dolor desapareció en el transcurso del tratamiento y se dio de alta a la paciente al 8.º día. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería más adecuado como tratamiento de mantenimiento para esta paciente, que vive muy lejos del hospital?

A. Warfarina.
B. Ácido acetilsalicílico.
C. Alteplasa.
D. Heparina no fraccionada.
E. Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Respuesta correcta = E. La HBPM presenta una respuesta fiable y puede administrarse por vía s.c. en determinados pacientes a quienes se ha enseñado la técnica para inyectarse en su domicilio. La HBPM no atraviesa la placenta y carece de efectos teratógenos. En cambio, la warfarina es teratógena y está contraindicada en las embarazadas. El ácido acetilsalicílico, que inhibe la agregación plaquetaria, ejerce escaso efecto sobre la trombosis venosa, que está compuesta de fibrina, con sólo escasas plaquetas. La alteplasa no está indicada en la trombosis venosa profunda.

20.2 Un hombre de 60 años se diagnostica de trombosis venosa profunda. El paciente se trató con un bolo de heparina y se inició luego una infusión con este fármaco. Al cabo de 1 h apareció una hemorragia abundante en el lugar de la punción venosa. Se suspendió la heparina, pero persistía la hemorragia. Se inyectó protamina i.v., que yuguló la hemorragia. La protamina:

A. degrada la heparina.
B. inactiva la antitrombina.
C. activa la cascada de coagulación.

D. activa el activador del plasminógeno hístico.

E. se combina iónicamente con la heparina.

Respuesta correcta = E. Para combatir la hemorragia se puede suspender el fármaco o administrar sulfato de protamina. En infusión lenta, la protamina se combina iónicamente con la heparina para formar un complejo estable inactivo. Los otros efectos enumerados no son los del sulfato de protamina.

20.3 Un hombre de 54 años con una prótesis valvular aórtica acudió a su médico por presentar heces alquitranadas. Las constantes vitales eran normales y la exploración física fue anodina, excepto la presencia de hemorragias subconjuntivales y gingivorragias. Las heces eran positivas para hemo y existía hematuria. El paciente había recibido warfarina oral desde el implante valvular 1 año antes. El tiempo de protrombina estaba significativamente elevado. ¿Con cuál de los siguientes tratamientos se recuperaría el paciente con más rapidez de las hemorragias secundarias al tratamiento con warfarina?

A. Vitamina K i.v.

B. Transfusión de plasma fresco congelado.

C. Protamina i.v.

D. Suspensión inmediata del tratamiento con warfarina.

E. Administración i.v. de anticuerpos antiwarfarina.

Respuesta correcta = B. Para detener rápidamente la hemorragia pueden administrarse sangre total, plasma congelado o concentrados de los factores de coagulación. Las hemorragias menores pueden tratarse mediante cese del tratamiento y administración de vitamina K oral; en las hemorragias más graves deben administrarse dosis más elevadas de la vitamina por vía i.v. Sin embargo, han de transcurrir unas 24 h hasta que cese la hemorragia tras la administración de vitamina K. La protamina se utiliza para tratar las sobredosis de heparina, no las de warfarina. La interrupción de la warfarina no ejercería un efecto inmediato, pues sus efectos anticoagulantes duran entre 5 y 7 días.

Hiperlipidemias 21

I. GENERALIDADES

La cardiopatía coronaria (CC) ocasiona aproximadamente la mitad de las muertes que se producen en Estados Unidos. La incidencia de CC guarda relación con los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) del colesterol y con los niveles de triacilgliceroles, así como con las cifras bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) del colesterol. Otros factores de riesgo para la CC son el tabaquismo, la hipertensión, la obesidad y la diabetes. Los niveles de colesterol pueden elevarse a consecuencia del estilo de vida del individuo (p. ej., falta de ejercicio y exceso de ácidos grasos saturados en la dieta). Las hiperlipidemias pueden aparecer también por un defecto genético en el metabolismo de las lipoproteínas o, con más frecuencia, por una combinación de factores genéticos y del estilo de vida. Un cambio apropiado en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico pueden reducir la progresión de las placas coronarias y conseguir incluso la regresión de las lesiones preexistentes y disminución de un 30-40% en la mortalidad por CC. Los fármacos para tratar las hiperlipidemias deben tomarse indefinidamente, ya que los niveles de lípidos plasmáticos vuelven a los valores previos si se suspende el tratamiento. En la figura 21.1 se enumeran los fármacos hipolipemiantes. En la figura 21.2 se ilustra el metabolismo normal de las lipoproteínas séricas y las características de las principales hiperlipidemias genéticas.



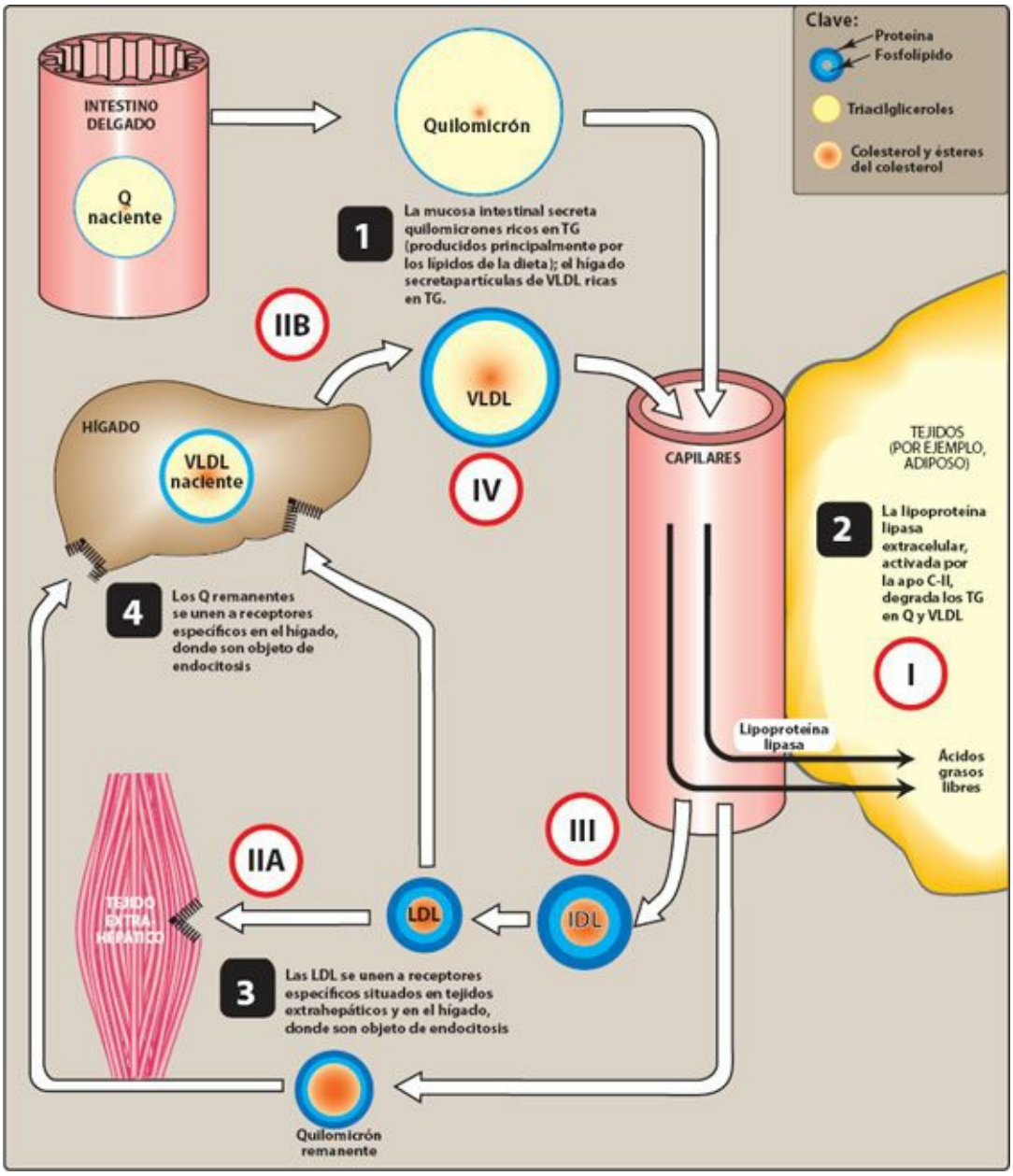
Figura 21.1
Resumen de los hipolipemiantes. HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A.

II. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los lípidos plasmáticos se componen principalmente de lipoproteínas, es decir, de complejos macromoleculares esféricos de lípidos y proteínas específicas (apolipoproteínas). Las lipoproteínas clínicamente importantes, enumeradas por orden decreciente de aterogenicidad son: LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), quilomicrones y HDL. La aparición de una CC se asocia estrechamente con niveles elevados de colesterol total, pero sobre todo con cifras altas del colesterol LDL en sangre. En cambio, los niveles elevados del colesterol HDL se han asociado con un menor riesgo de cardiopatías (fig. 21.3). La disminución del nivel de LDL es el principal objetivo del tratamiento destinado a reducir el colesterol. En la figura 21.4 se muestran los objetivos actuales en el tratamiento de la hiperlipidemia. Las recomendaciones para disminuir el nivel del colesterol LDL a determinadas cifras están determinadas por la coexistencia de CC y el número de otros factores de riesgo cardíacos. Cuanto más elevado sea el riesgo global de cardiopatía, tanto más eficaz debe ser el tratamiento para reducir las LDL.

A. Opciones de tratamiento para la hipercolesterolemia

En los pacientes con una hiperlipidemia moderada, un cambio en el estilo de vida, por ejemplo la dieta, el ejercicio y la disminución de peso, puede conducir a un pequeño descenso en los niveles de LDL y a un aumento de los niveles de HDL. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no están dispuestos a modificar su estilo de vida lo suficiente como para lograr los objetivos del tratamiento, y puede ser necesario recurrir al tratamiento farmacológico. Los pacientes con niveles de LDL superiores a 160 mg/dl y otro factor de riesgo importante, como hipertensión, diabetes, tabaquismo o antecedentes familiares de CC precoz, son candidatos al tratamiento farmacológico. En los pacientes que presentan otros dos factores de riesgo debe realizarse un tratamiento enérgico a fin de reducir el nivel de LDL a menos de 100 mg/dl, y en algunos casos a cifras de hasta 70 mg/dl.


Clave:
Proteína
Fosfolípido
Triacilgliceroles
Colesterol y ésteres del colesterol
INTESTINO DELGADO
Q naciente
Quilomicrón
1
La mucosa intestinal secreta quilomicrones ricos en TG (producidos principalmente por los lípidos de la dieta); el hígado secreta partículas de VLDL ricas en TG.
IIB
VLDL
IV
HÍGADO
VLDL naciente
CAPILARES
TEJIDOS (POR EJEMPLO, ADIPOSO)
2
La lipoproteína lipasa extracelular, activada por la apo C-II, degrada los TG en Q y VLDL
I
Lipoproteína lipasa
Ácidos grasos libres
4
Los Q remanentes se unen a receptores específicos en el hígado, donde son objeto de endocitosis
III
IIA
TEJIDO EXTRA HEPÁTICO
LDL
IDL
3
Las LDL se unen a receptores específicos situados en tejidos extrahepáticos y en el hígado, donde son objeto de endocitosis
Quilomicrón remanente

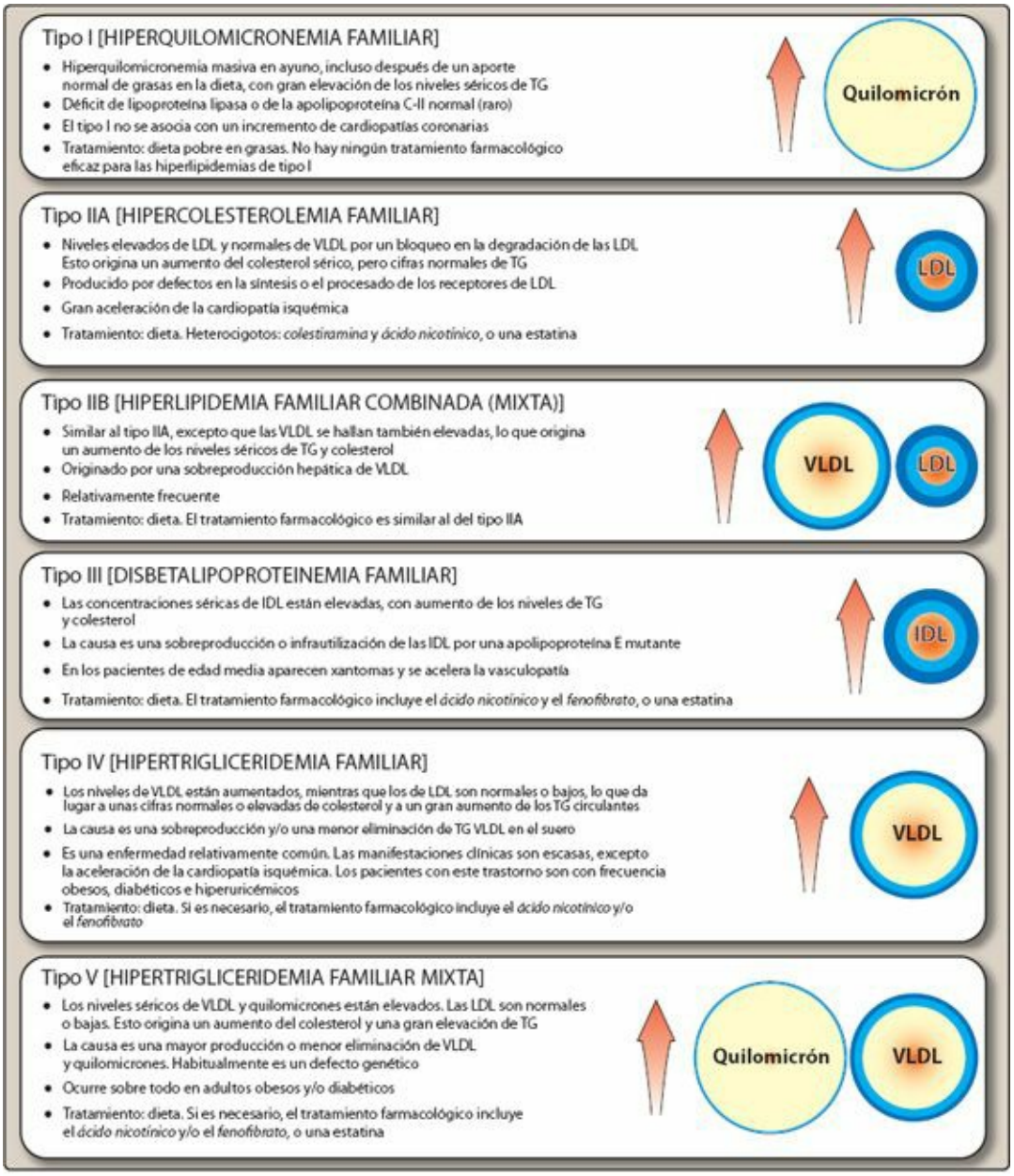


Figura 21.2
Metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas y enfermedades genéticas relacionadas. Los números romanos en círculos blancos indican los tipos genéticos específicos de hiperlipidemias que se resumen en la página siguiente.apo C-II, apolipoproteína C-II hallada en los quilomicrones y VLDL; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Q, quilomicrón; TG, triacilglicerol; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

B. Opciones de tratamiento para la hipertriacilglicerolemia

Los niveles elevados de triacilglicerol (triglicéridos) se asocian independientemente con un mayor riesgo de CC. La dieta y el ejercicio son los principales medios para tratar la hipertriacilglicerolemia. Si está indicado el tratamiento farmacológico, el ácido nicotínico y los derivados del ácido fíbrico son los más eficaces para reducir los niveles de triacilglicerol. Esta reducción constituye un beneficio secundario de las estatinas (el beneficio primario es la reducción del colesterol LDL). [Nota: el principal componente lipídico de las VLDL es el triacilglicerol.]

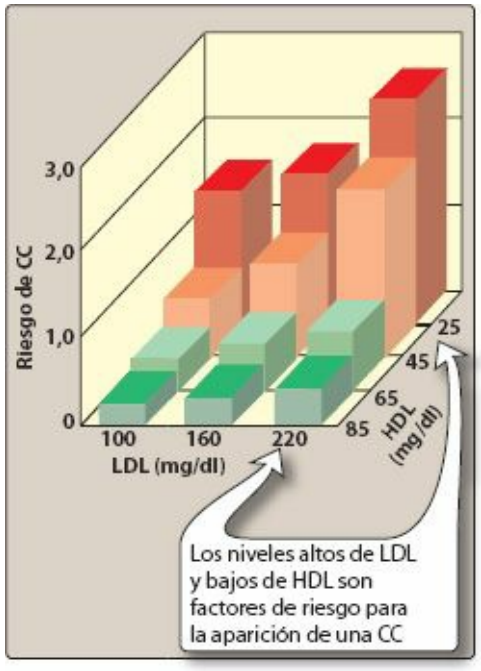


Figura 21.3
Efecto de los niveles circulantes de LDL y HDL sobre el riesgo de cardiopatía coronaria (CC).

III. FÁRMACOS QUE REDUCEN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LIPOPROTEÍNAS

Los hipolipemiantes enfocan el problema de la hiperlipidemia mediante estrategias complementarias. Algunas de estas estrategias consisten en la administración de fármacos que disminuyen la producción de los transportadores lipoproteicos del colesterol y los triglicéridos, mientras que otros aumentan la degradación de las lipoproteínas. Otros, en cambio, reducen la absorción del colesterol o aumentan directamente su eliminación del organismo. Estos fármacos pueden utilizarse de forma aislada o combinada. Sin embargo, se han de acompañar de aportes dietéticos bajos de grasas saturadas y trans, y debe controlarse estrechamente el contenido calórico de la dieta.

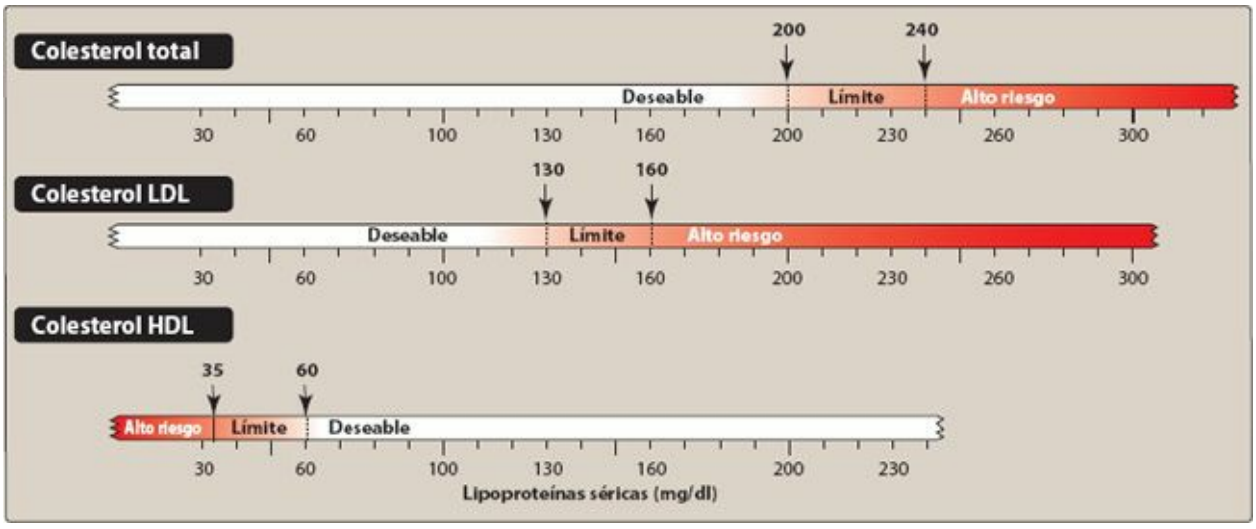


Figura 21.4
Objetivo de los niveles de lipoproteínas conseguido con dieta o tratamiento farmacológico para prevención de cardiopatía coronaria.[Nota: se recomienda fijar unos objetivos más bajos para las cifras de colesterol total y LDL en los pacientes con antecedentes de cardiopatías.]

A. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (conocidos habitualmente como estatinas) reducen los niveles elevados del colesterol LDL, con una disminución sustancial de los fenómenos coronarios y las muertes por CC. Los hipolipemiantes de este grupo inhiben el primer paso enzimático de la síntesis del colesterol y constituyen el tratamiento de primera elección y más eficaz para los pacientes con aumento del colesterol LDL. Los beneficios terapéuticos consisten en estabilizar las placas ateromatosas, lograr la mejoría funcional del endotelio coronario, inhibir la formación de trombos plaquetarios y ejercer una acción antiinflamatoria. Se ha demostrado el valor de disminuir el nivel de colesterol con estatinas en: *1)* pacientes afectados de CC con o sin hiperlipidemia*; 2)* varones con hiperlipidemia y sin CC conocida, y *3)* personas de ambos sexos con niveles medios de colesterol total y LDL y sin CC conocida.

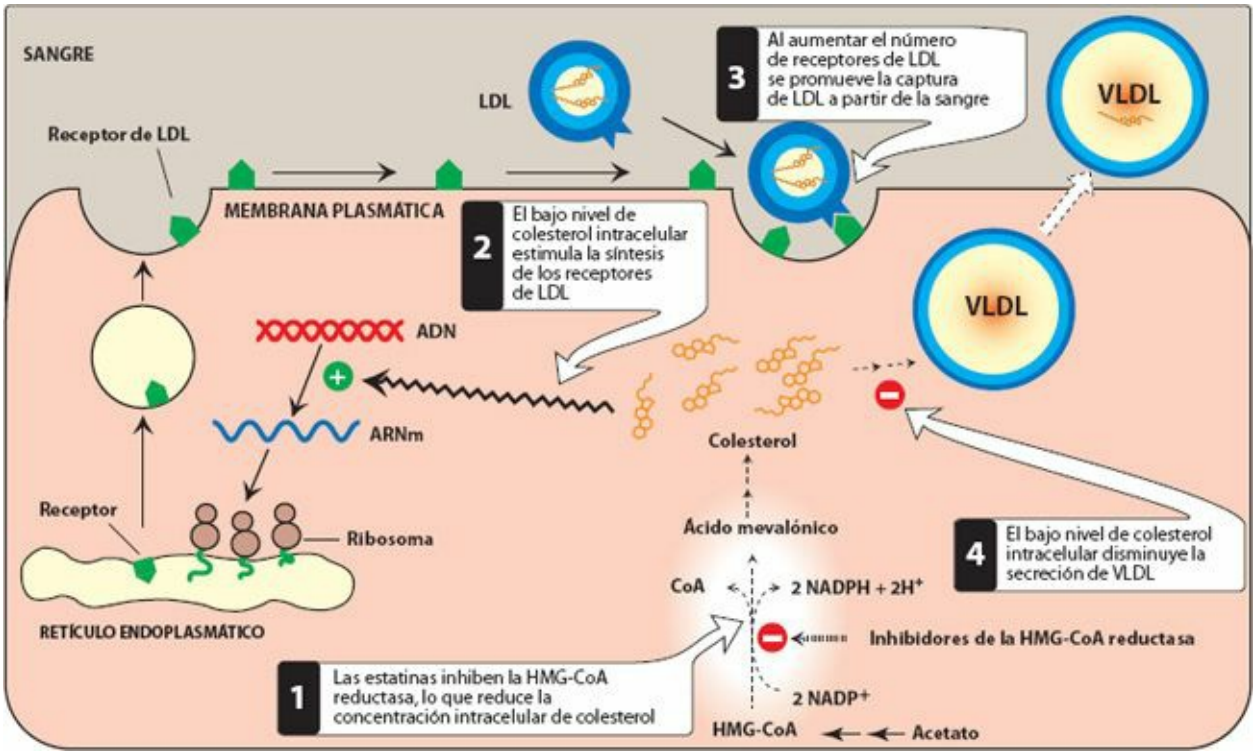


Figura 21.5
Inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa por las estatinas.

1. Mecanismo de acción

a. Inhibición de la HMG-CoA reductasa: La *lovastatina*, la *simvastatina*, la *pravastatina*, la *atorvastatina*, la *fluvastatina* y la *rosuvastatina* son análogos del HMG, el precursor del colesterol. La *lovastatina* y la *simvastatina* son lactonas que, tras ser hidrolizadas, se convierten en el fármaco activo. La *pravastatina* y la *fluvastatina* son activas *per se*. Debido a su intensa afinidad por la enzima, todas compiten eficazmente para inhibir la HMG-CoA reductasa, el paso que limita la síntesis del colesterol. Al inhibir la síntesis de colesterol nuevo, reducen los depósitos intracelulares del mismo (fig.21.5). La *rosuvastatina* y la *atorvastatina* son las estatinas más potentes para reducir el colesterol LDL, seguidas por la *simvastatina*, la *pravastatina* y, luego, la *lovastatina* y la *fluvastatina*.

b. Aumento de los receptores de LDL: Al agotarse el colesterol intracelular, en la superficie de las células aumenta el número de receptores superficiales de LDL específicos que pueden unirse

a las LDL circulantes e interiorizarlas. El resultado final es descenso del colesterol plasmático debido a la disminución de la síntesis y aumento del catabolismo de las LDL. [Nota: como estas sustancias experimentan una importante extracción de primer paso en el hígado, su efecto dominante es sobre dicho órgano.] Los inhibidores de la HMG. Co A reductasa pueden aumentar los niveles plasmáticos de HDL en algunos pacientes, igual que el secuestrador de ácidos biliares *colestiramina*; este aumento constituye un mecanismo adicional para reducir el riesgo de CC. También se producen descensos de los triglicéridos.

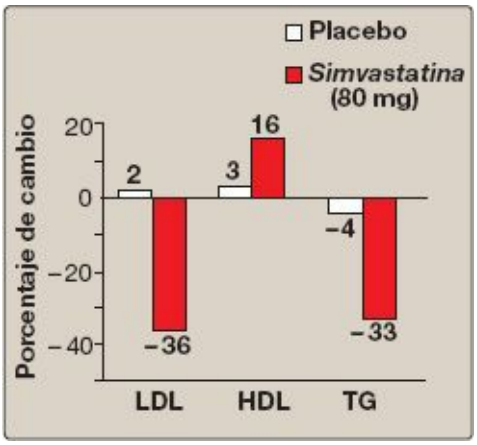


Figura 21.6
Efecto de la *simvastatina* sobre los lípidos séricos en 130 pacientes con diabetes de tipo 2 tratados durante 6 semanas. HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triacilglicerol.

2. Usos terapéuticos: Estos fármacos son eficaces para reducir los niveles plasmáticos de colesterol en todos los tipos de hiperlipidemias (fig.21.6). Sin embargo, los pacientes homocigóticos para la hipercolesterolemia familiar carecen de receptores de LDL y, por lo tanto, se benefician mucho menos del tratamiento con estos fármacos. [Nota: estos principios activos se administran a menudo en combinación con otros hipolipemiantes; v. más adelante.] Debe señalarse que, a pesar de la protección que confiere el descenso del colesterol, cerca de una cuarta parte de los pacientes tratados con estos fármacos sufre problemas coronarios. Está justificado, pues, recurrir además a otras estrategias, como la dieta, el ejercicio o la administración de fármacos adicionales.

3. Farmacocinética: La *pravastatina* y la *fluvastatina* se absorben casi completamente después de su administración oral; las dosis orales de *lovastatina* y *simvastatina* se absorben entre un 30 y un 50%. De modo similar, la *pravastatina* y la *fluvastatina* son activas *per se*, mientras que la *lovastatina* y la *simvastatina* han de experimentar una hidrólisis para convertirse en sus formas ácidas. Debido a la extracción de primer paso, la acción primaria de estos fármacos se realiza en el hígado; todos se biotransforman, y algunos de ellos conservan su actividad. La excreción tiene lugar principalmente a través de la bilis y las heces, aunque también se produce una eliminación parcial por la orina. Su semivida oscila entre 1,5 y 2 h. En la figura 21.7 se resumen algunas características de las estatinas.

4. Efectos adversos: Debe señalarse que, en el curso de 5 años de ensayos con *simvastatina* y *lovastatina*, sólo se constataron unos pocos efectos adversos, relacionados con las funciones hepáticas y musculares (fig. 21.8).

Característica	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Reducción del nivel sérico del colesterol LDL producido (%)	50	24	34	34	50	41
Reducción del nivel sérico de triacilglicerol producido (%)	29	10	16	24	18	18
Aumento del nivel sérico del colesterol HDL producido (%)	6	8	9	12	8	12
Semivida plasmática (h)	14	1-2	2	1-2	19	1-2
Penetración en el sistema nervioso central	No	No	Sí	No	No	Sí
Excreción renal de la dosis absorbida (%)	2	<6	10	20	10	13

Figura 21.7
Resumen de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

a. Hígado: Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa han producido anomalías bioquímicas en la función hepática. Es prudente, por lo tanto, valorar la función hepática y medir periódicamente los niveles séricos de transaminasas. Los valores se normalizan al suspender la administración del fármaco. [Nota: la insuficiencia hepática puede dar lugar a la acumulación del fármaco.]

b. Tejido muscular: Sólo raras veces se ha descrito la aparición de miopatías y rabdomiólisis (desintegración o disolución del tejido muscular). En la mayoría de estos casos, los pacientes sufren insuficiencia renal o toman medicamentos como *ciclosporina, itraconazol, eritromicina, gemfibrozilo* o *ácido nicotínico*. Hay que deter-minar periódicamente los niveles plasmáticos de creatina cinasa.

c. Interacciones farmacológicas: Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden aumentar los niveles de *warfarina*; es importante valorar con frecuencia los tiempos del cociente de normalización internacional (INR, *international normalized ratio*).

d. Contraindicaciones. Estos fármacos están contraindicados en las mujeres embarazadas o que lactan. Tampoco deben utilizarse en niños o adolescentes.

B. Ácido nicotínico

El *ácido nicotínico* puede reducir en un 10-20% los niveles de LDL (el transportador «malo» del colesterol) y es la sustancia más eficaz para aumentar los niveles de HDL (el transportador «bueno» del colesterol). El *ácido nicotínico* puede utilizarse en combinación con las estatinas; está disponible una combinación a dosis fijas de *lovastatina* y *ácido nicotínico* de acción prolongada.

1. Mecanismo de acción: A dosis de gramos, el *ácido nicotínico* inhibe poderosamente la lipólisis en el tejido adiposo, que es el principal productor de ácidos grasos libres. El hígado utiliza normalmente estos ácidos grasos circulantes como precursores importantes de la síntesis de triacilglicerol. El *ácido nicotínico* reduce así la síntesis hepática de triacilglicerol, necesario para la producción de VLDL (fig. 21.9). Las LDL (lipoproteínas ricas en colesterol) proceden de las VLDL en el plasma. Así, al reducir la concentración de VLDL también disminuyen los niveles plasmáticos de éstas y las cifras de triacilglicerol (en VLDL) y colesterol (en VLDL y LDL) en el plasma (fig. 21.10). Además, el tratamiento con *ácido nicotínico* aumenta los niveles del colesterol HDL. Asimismo, a través de la potenciación de la secreción del activador del plasminógeno hístico y la reducción del nivel plasmático de fibrinógeno, el *ácido nicotínico* puede contrarrestar algunas de las disfunciones endoteliales que contribuyen a la trombosis asociada con la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

2. **Usos terapéuticos:** El *ácido nicotínico* disminuye los niveles plasmáticos de colesterol y triacilglicerol. Por lo tanto, es particularmente útil en el tratamiento de las hiperlipidemias familiares. También se em-plea para tratar otras hipercolesterolemias graves, a menudo en combinación con otros hipolipemiantes. Además, es el principio activo más eficaz para elevar los niveles plasmáticos de HDL, siendo esta su indicación clínica más habitual.

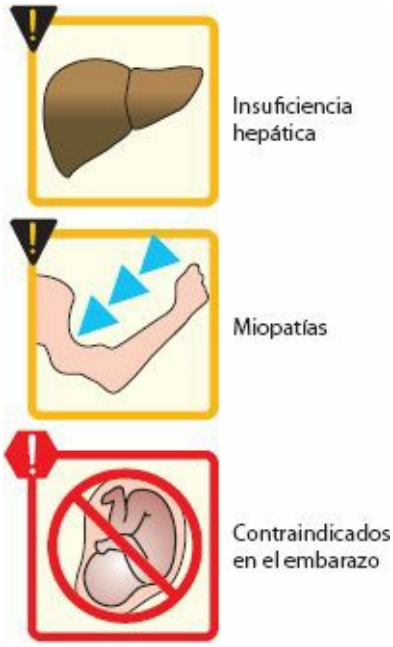


Figura 21.8
Algunos efectos adversos y precauciones a tener en cuenta en el tratamiento con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa.

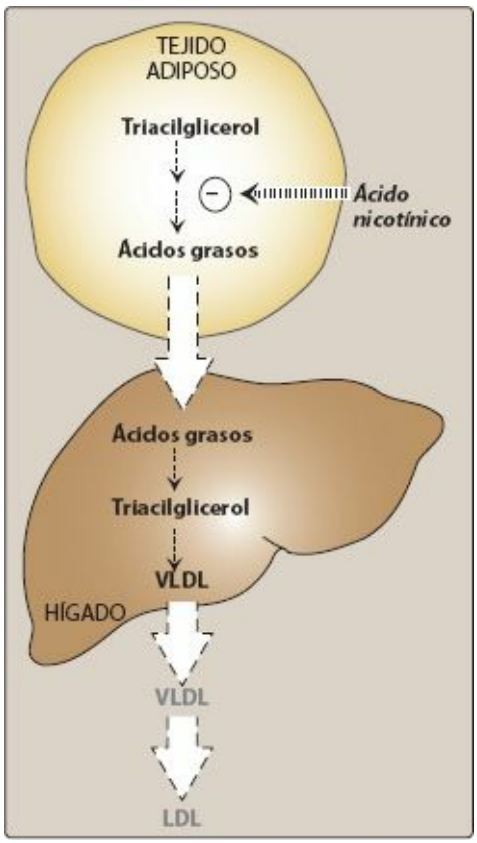


Figura 21.9
El *ácido nicotínico* inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, con disminución de la síntesis hepática de

VLDL y descenso de la producción de LDL en el plasma.

3. **Farmacocinética:** El *ácido nicotínico* se administra por v.o. En el organismo se convierte en nicotinamida, que se incorpora al cofactor dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD^+). El *ácido nicotínico*, su derivado nicotinamida y otros metabolitos se excretan por la orina. [Nota: la nicotinamida por sí sola no reduce los niveles plasmáticos de lípidos.]

4. **Efectos adversos:** Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con *ácido nicotínico* consisten en una intensa rubefacción cutánea (acompañada de una desagradable sensación de calor) con prurito. La administración de *ácido acetilsalicílico* antes del *ácido nicotínico* disminuye la rubefacción, que está mediada por las prostaglandinas. La formulación de *ácido nicotínico* de acción prolongada, que se administra una vez al día al acostarse, reduce los molestos efectos adversos iniciales. Algunos pacientes presentan además náuseas y dolores abdominales. El *ácido nicotínico* inhibe la secreción tubular de ácido úrico, y predispone a la aparición de hiperuricemia y gota. También se han descrito una menor tolerancia a la glucosa y hepatotoxicidad.

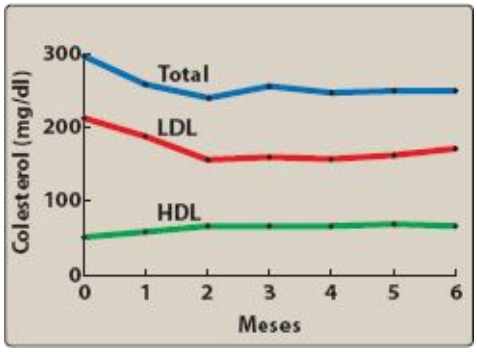


Figura 21.10
Niveles plasmáticos de colesterol en pacientes hiperlipidémicos durante el tratamiento con *ácido nicotínico*.

C. Fibratos: fenofibrato y gemfibrozilo

El *fenofibrato* y el *gemfibrozilo* son derivados del ácido fíbrico que reducen el nivel sérico de los triacilgliceroles y aumentan los niveles de HDL. Ambos presentan el mismo mecanismo de acción. Sin embargo, el *fenofibrato* es más eficaz que el *gemfibrozilo* para reducir los niveles plasmáticos del colesterol LDL y triglicéridos.

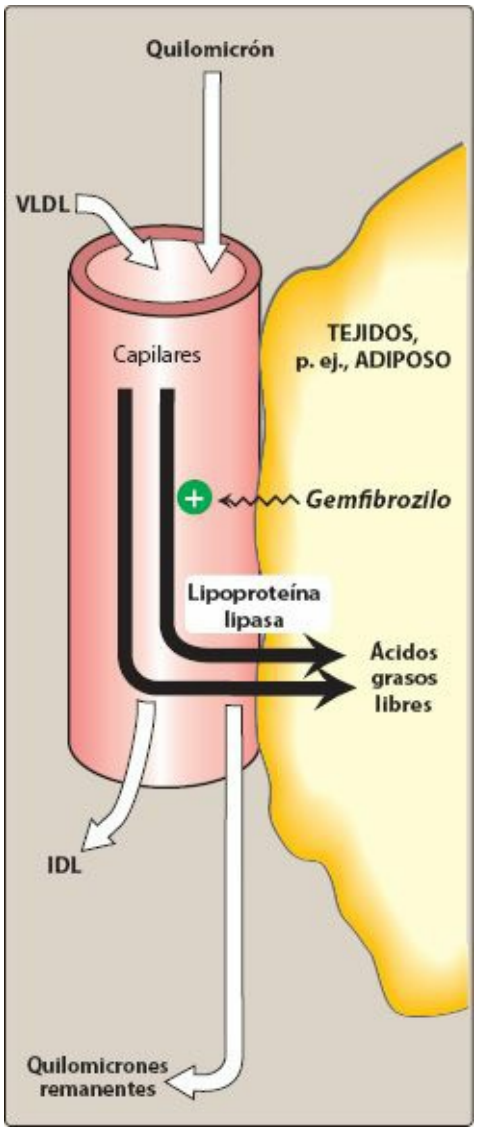


Figura 21.11
Activación de la lipoproteína lipasa por la acción del *gemfibrozilo*.

1. **Mecanismo de acción:** Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) son miembros de la familia de supergenes de los receptores nucleares que regulan el metabolismo de los lípidos. Los PPAR funcionan como un factor de transcripción activado por un ligando. Al unirse con su ligando natural (ácidos grasos o eicosanoides) o con fármacos hipolipemiantes, los PPAR se activan y luego se unen con elementos de respuesta, que se localizan en numerosos promotores de genes. En particular, los PPAR regulan la expresión de los genes que codifican las proteínas que intervienen en la estructura y función de las lipoproteínas. La expresión de estos genes mediada por los fibratos lleva en último término a disminuir la concentración de triacilglicerol a través del aumento de la expresión de la lipoproteína lipasa (fig. 22-11) y la disminución de la concentración de apo C-II. Los fibratos también aumentan el nivel del colesterol HDL al aumentar la expresión de apo A-I y apo A-II. El *fenofibrato* es un profármaco que produce un metabolito activo, el ácido fenofíbrico, responsable de los efectos primarios del fármaco.

2. **Usos terapéuticos:** Los fibratos se utilizan en el tratamiento de las hipertriacilglicerolemias, en las que reducen significativamente los niveles plasmáticos de triacilglicerol. El *fenofibrato* y el *gemfibrozilo* son particularmente útiles para tratar la hiperlipidemia de tipo III (disbetalipoproteinemia), caracterizada por la acumulación de partículas de lipoproteínas de densidad intermedia. Los pacientes con hipertriacilglicerolemia [de tipo IV (aumento de VLDL) o

tipo V (aumento de VLDL + quilomicrones)] que no responden a la dieta u otros fármacos pueden beneficiarse también del tratamiento con estas sustancias.

3. Farmacocinética: Ambos fármacos se absorben completamente después de su administración por v.o. El *gemfibrozilo* y el *fenofibrato* se distribuyen ampliamente, unidos a la albúmina. Ambos experimentan una extensa biotransformación y se excretan por la orina en forma de conjugados glucurónidos.

4. Efectos adversos

a. Efectos digestivos: Los más frecuentes son unos ligeros trastornos gastrointestinales, que disminuyen al continuar el tratamiento.

b. Litiasis: Dado que estos fármacos aumentan la excreción de colesterol por la bilis, hay una tendencia a la formación de cálculos biliares.

c. Tejido muscular: Puede producirse una miositis (inflamación de un músculo voluntario) con ambos fármacos; por lo tanto, hay que valorar la aparición de debilidad o dolor a la presión en los músculos. Puede haber riesgo en los pacientes con insuficiencia renal. Se ha descrito la aparición de miopatías y rabdomiólisis en algunos pacientes que han recibido conjuntamente *gemfibrozilo* y *lovastatina*.

d. Interacciones farmacológicas: Ambos fibratos compiten con los anticoagulantes cumarínicos por los lugares de unión en las proteínas plasmáticas, y esto puede conducir a un aumento transitorio de la acción anticoagulante. Hay que controlar los tiempos INR en los pacientes que reciben conjuntamente ambas clases de fármacos. De modo similar, estos principios activos pueden elevar transitoriamente los niveles de sulfonilureas.

e. Contraindicaciones: No se ha establecido la seguridad de estos fármacos en mujeres embarazadas o que lactan. No deben utilizarse en los pacientes con grave disfunción hepática o renal ni en pacientes que presentaban patología vesicular previamente.



Figura 21.12
Mecanismo de acción de las resinas fijadoras de ácidos biliares.

D. Resinas de fijación de ácidos biliares

Los secuestradores (resinas) de ácidos biliares ejercen una acción significativa para reducir los niveles del colesterol LDL, aunque sus beneficios son menores que los alcanzados con las estatinas.

1. Mecanismo de acción: La *colestiramina*, el *colestipol* y el *colesevelam* son resinas de intercambio aniónico que se unen en el intestino delgado a los ácidos y sales biliares cargados negativamente (fig. 21.12). El complejo resina/ácido biliar se excreta por las heces, lo cual impide que los ácidos biliares vuelvan al hígado a través de la circulación enterohepática. Al disminuir la concentración de ácidos biliares, los hepatocitos elevan la conversión del colesterol en dichos ácidos, reponiendo de esta forma las reservas de estos componentes esenciales de la bilis. La consecuencia es la disminución de la concentración intracelular de colesterol, que activa la captación hepática de partículas de colesterol con LDL y reduce las LDL en el plasma. [Nota: este aumento de la captación viene mediada por una regulación al alza de los receptores LDL de la superficie celular.] En algunos pacientes se observa además un ligero aumento de los niveles plasmáticos de HDL. El resultado final de esta secuencia es una disminución del nivel de colesterol en el plasma.

2. Usos terapéuticos. Las resinas de unión con los ácidos biliares son los fármacos de elección para tratar las hiperlipidemias de tipos IIa y IIb (a menudo en combinación con la dieta o el *ácido nicotínico*). [En los raros casos de individuos homocigóticos para el tipo IIa, es decir, carentes por completo de receptores LDL funcionales, estos fármacos ejercen un efecto escaso sobre los niveles plasmáticos de LDL.] La *colestiramina* puede aliviar también el prurito causado por la acumulación de ácidos biliares en los pacientes con obstrucción biliar. También es utilizada en el tratamiento de la diarrea.

3. Farmacocinética: La *colestiramina*, el *colestipol* y el *colesevelam* se administran por v.o. Debido a que son insolubles en agua y a su gran tamaño (pesos moleculares > 10^6), no se absorben ni se alteran metabólicamente en el intestino, sino que se excretan totalmente por las heces.

4. Efectos adversos

a. Efectos digestivos: Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales, como estreñimiento, náuseas y flatulencia. Los efectos adversos son menores con el *colesevelam* que con otros secuestradores de ácidos biliares.

b. Trastornos de la absorción: A dosis altas, la *colestiramina* y el *colestipol* (pero no el *colesevelam*) reducen la absorción de las vita-minas liposolubles (A, D, E y K).

c. Interacciones farmacológicas: La *colestiramina* y el *colestipol* inter-fieren en la absorción intestinal de muchos fármacos, como la *tetraciclina*, el *fenobarbital*, la *digoxina*, la *warfarina*, l a *pravastatina*, la *fluvastatina*, el *ácido acetilsalicílico* y los diuréticos tiazídicos. Estos fármacos deben tomarse al menos 1 a 2 h antes, o 4 a 6 hdespués de la administración de las resinas de unión a los ácidos biliares.

E. Inhibidores de la absorción del colesterol

La *ezetimiba* inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol alimenticio y biliar en el intestino delgado, disminuyendo de esta forma la llegada del colesterol intestinal al hígado. Este hecho provoca el descenso de los depósitos hepáticos de colesterol y el aumento de su eliminación de la sangre. La *ezetimiba* reduce en un 17% el nivel del colesterol LDL, y en un 7% el de los triacilgliceroles; además, aumenta en un 1,3% el nivel del colesterol HDL. La *ezetimiba* se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado por glucuronoconjugación (una reacción de fase II), con las subsiguientes excreciones biliar y renal. La *ezetimiba* y su glucurónido se eliminan lentamente del plasma; la semi-vida de ambas es de aproximadamente 22 h. La *ezetimiba* no ejerce efectos clínicamente significativos sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas hidrosolubles A, D y E. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no deben recibir *ezetimiba*.

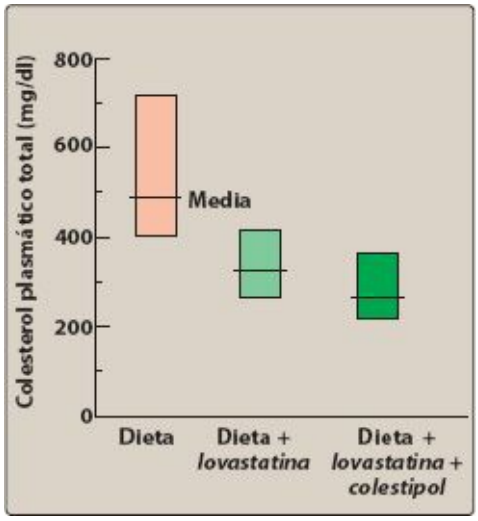


Figura 21.13
Respuesta de las cifras de colesterol plasmático total en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica sometidos a dieta (baja en colesterol y grasas saturadas) y tratados con hipolipemiantes.

F. Tratamiento farmacológico combinado

A menudo resulta necesario combinar dos hipolipemiantes para lograr los objetivos terapéuticos en cuanto a los niveles plasmáticos de lípidos. Por ejemplo, en las hiperlipidemias de tipo II, los pacientes suelen recibir una combinación de *ácido nicotínico* y un fijador de ácidos biliares, como l a *colestiramina*. [Nota: recuérdese que la *colestiramina* aumenta los receptores de LDL que eliminan del plasma las LDL circulantes, mientras que el *ácido nicotínico* disminuye la síntesis de VLDL y, por lo tanto, también la de LDL.] Se ha visto asimismo que la combinación de un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y un fijador de ácidos biliares es muy útil para reducir los niveles del colesterol LDL (fig. 21.13). Una dosis baja de estatinas en combinación con *ezetimiba* logra reducir el nivel del colesterol LDL en una cuantía igual o mayor que la lograda exclusivamente con una estatina a dosis muy altas. Actualmente se dispone de una combinación de *simvastatina* y *ezetimiba*, en un mismo comprimido, para tratar los niveles elevados del colesterol LDL. Sin embargo, se necesita más información clínica para determinar si la combinación de *ezetimiba* con estatinas produce iguales o mejores beneficios a largo plazo que el uso de una alta dosis de una estatina. Hasta que se resuelvan estas discrepancias, muchos expertos recomiendan a los clínicos que empleen dosis máximas de estatinas y que utilicen también el *ácido nicotínico*, los fibratos y las resinas, antes de considerar el uso de la *ezetimiba*. En la figura 21.14) se resumen algunas acciones de los hipolipemiantes.

En la figura 21.15) se presentan los lineamientos terapéuticos para la hiperlipidemia.

TIPO DE FÁRMACO	EFECTO SOBRE LDL	EFECTO SOBRE HDL	EFECTO SOBRE TRIACILGLICEROLES
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	↓↓↓↓	↑↑	↓↓
Fibratos	↓	↑↑↑	↓↓↓↓
Ácido nicotínico	↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓
Secuestradores de ácidos biliares	↓↓↓	↑	Mínimo
Inhibidor de la absorción del colesterol	↓	↑	↓

Figura 21.14
Características de las familias de hipolipemiantes. HDL, lipoproteínas de alta densidad; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

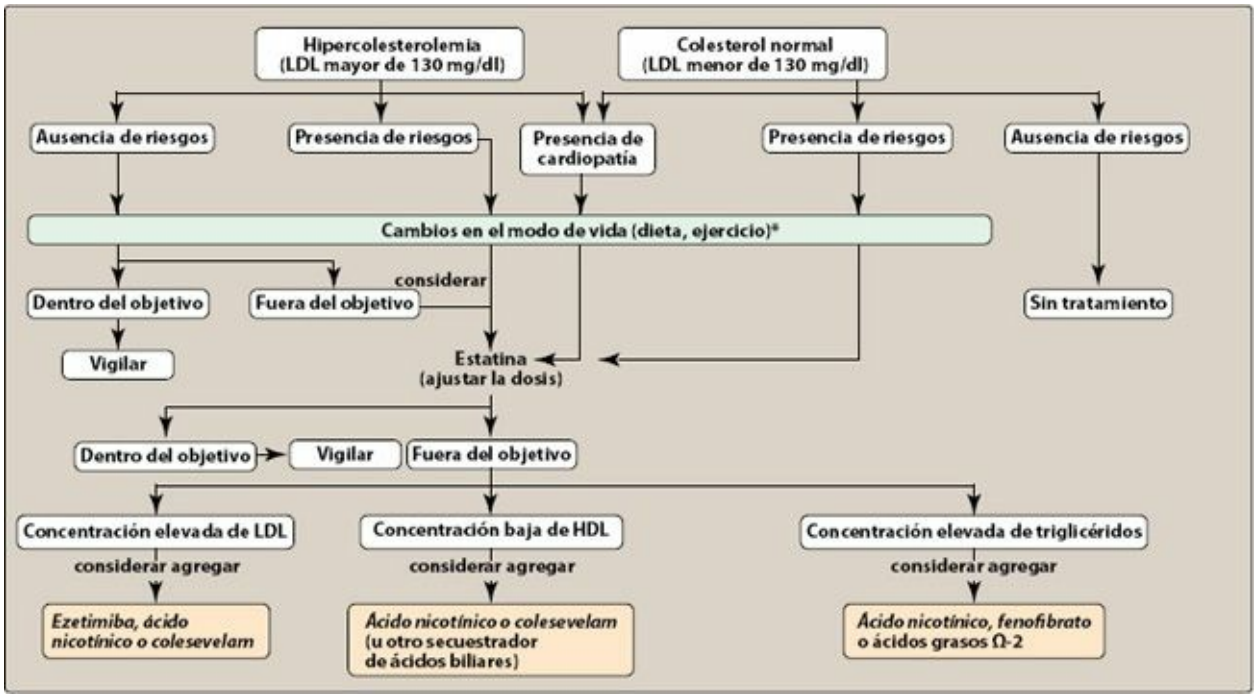


Figura 21.15
Lineamientos terapéuticos para la hiperlipidemia.* Nótese que la dieta y el ejercicio son parte integral de todos los tratamientos de la hiperlipidemia. LDL, lipoproteína de baja densidad.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

21.1 ¿Cuál de los siguientes es el efecto adverso más frecuente del tratamiento con hipolipemiantes?

A. Aumento de la presión arterial
B. Trastornos digestivos
C. Problemas neurológicos
D. Palpitaciones cardíacas
E. Cefaleas migrañosas

Respuesta correcta = B. Los trastornos digestivos se observan con frecuencia como efecto adverso del tratamiento con

hipolipemiantes. Las otras opciones no son tan comunes.

21.2 ¿Cuál de las siguientes hiperlipidemias se caracteriza por un aumento de los niveles plasmáticos de quilomicrones y por la inexistencia de tratamientos para reducir los valores plasmáticos de lipoproteínas?

A. Tipo I
B. Tipo II
C. Tipo III
D. Tipo IV
E. Tipo V

Respuesta correcta = A. La hiperlipidemia de tipo I (hiperquilomicronemia) se trata con una dieta pobre en grasas. No se dispone de ningún tratamiento farmacológico eficaz para esta afección. Las otras opciones no son tan comunes.

21.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos disminuye la síntesis *de novo* de colesterol por inhibición de la enzima 3-hidroxi- 3-metilglutaril coenzima A reductasa?

A. Fenofibrato
B. Ácido nicotínico
C. Colestiramina
D. Lovastatina
E. Gemfibrozilo

Respuesta correcta = D. El fenofibrato y el gemfibrozilo incrementan la actividad de la lipoproteína lipasa, y con ello aumenta la eliminación de VLDL del plasma. El ácido nicotínico inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, y así se eliminan los elementos que precisa el hígado para producir triacilglicerol y, por lo tanto, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La colestiramina disminuye la cantidad de ácidos biliares que vuelven al hígado a través de la circulación enterohepática.

21.4 ¿Cuál de los siguientes fármacos disminuye la síntesis hepática de triacilglicerol a través de la limitación de los ácidos grasos disponibles, elementos necesarios para completar esta vía?

A. Ácido nicotínico
B. Fenofibrato
C. Colestiramina
D. Gemfibrozilo
E. Lovastatina

Respuesta correcta = A. A las dosis de gramos, el ácido nicotínico inhibe intensamente la lipólisis en el tejido adiposo, el lugar primario para la producción de ácidos grasos libres. El hígado utiliza normalmente estos ácidos grasos circulantes como importantes precursores de la síntesis de triacilglicerol. El ácido nicotínico reduce la síntesis hepática de triacilglicerol, necesaria para la elaboración de VLDL

21.5 ¿Cuál de los siguientes fármacos se une a los ácidos biliares en el intestino, evitando de esta forma el retorno de éstos al hígado a través de la circulación enterohepática?

A. Ácido nicotínico
B. Fenofibrato
C. Colestiramina

D. Fluvastatina

E. Lovastatina

Respuesta correcta = C. La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que se une en el intestino delgado a los ácidos y sales biliares cargados negativamente. El complejo de resina/ácido biliar se excreta por las heces, y esto impide que los ácidos biliares vuelvan al hígado a través de la circulación enterohepática. Las otras opciones no se unen a ácidos biliares intestinales.

Diuréticos 22

I. GENERALIDADES

Los fármacos que aumentan el flujo urinario se denominan diuréticos. Estas sustancias son inhibidoras de los transportadores iónicos renales, de modo que disminuyen la resorción de Na^+ a diferentes niveles de la nefrona. Como consecuencia, una cantidad mayor de lo normal de Na^+ y otros iones, como el Cl^-, penetran en la orina acompañados de agua, que se transporta pasivamente para conservar el equilibrio osmótico. Los diuréticos aumentan el volumen de la orina y a menudo modifican su pH, así como la composición iónica tanto de la orina como de la sangre. La eficacia de las diferentes clases de diuréticos varía considerablemente, ya que el aumento en la secreción de Na^+ va desde menos del 2% con los diuréticos débiles, ahorradores de potasio, hasta más del 20% con los potentes diuréticos de asa. Además de estos inhibidores del transporte iónico, existen los diuréticos osmóticos que dificultan la reabsorción de agua, los antagonistas de la aldosterona y un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Los principales usos clínicos de los diuréticos se relacionan con los trastornos con retención anormal de líquidos (edema) o con la hipertensión, en los cuales la acción de los diuréticos reduce la volemia y causa el consiguiente descenso de la presión arterial. En el presente capítulo se describe la acción de los diuréticos (fig. 22.1) según la frecuencia de su administración.

II. REGULACIÓN NORMAL DE LOS LÍQUIDOS Y ELECTRÓLITOS POR EL RIÑÓN

Aproximadamente entre el 16 y el 20% del plasma sanguíneo que penetra en los riñones se filtra desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman. El filtrado, aunque normalmente no contiene proteínas y células sanguíneas, sí contiene la mayoría de los componentes de bajo peso molecular del plasma, como glucosa, bicarbonato sódico, aminoácidos y otros solutos orgánicos, además de electrólitos como Na^+, K^+ y Cl^-, y aproximadamente a las concentraciones plasmáticas. El riñón regula la composición iónica y el volumen de la orina mediante la reabsorción activa o la secreción de iones y/o la reabsorción pasiva de agua a nivel de cinco zonas funcionales a lo largo de la nefrona: túbulo contorneado proximal, rama descendente de asa de Henle, rama ascendente de asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo y conducto colectores (fig. 22.2).

A. Túbulo contorneado proximal

En el túbulo proximal extensamente contorneado que se localiza en la corteza renal, se reabsorbe casi toda la glucosa, bicarbonato, aminoácidos y otros metabolitos. También se reabsorben aproximadamente las dos terceras partes del Na^+. El cloro entra en la luz del túbulo intercambiándose por un anión básico, como formato u oxalato, y también por vía paracelular a través de la luz. El agua pasa pasivamente desde la luz tubular a la sangre para mantener la igualdad osmolar. Si no fuera por la extensa reabsorción de solutos y agua en el túbulo proximal, el organismo de los mamíferos se deshidrataría rápidamente y perdería su osmolaridad normal. El Na^+ que se reabsorbe es bombeado al intersticio por la Na^+/K^+-adenosín-trifosfatasa (ATPasa), con lo cual se mantienen los niveles normales de Na^+ y K^+ en la célula. La anhidrasa carbónica, presente en la membrana luminal y en las células del túbulo proximal, modula la reabsorción de bicarbonato (v. *acetazolamida*, más adelante). El agua sigue a la reabsorción de sal, de modo que sustancias como el manitol y la glucosa tenderían a concentrarse. Este proceso da lugar a un aumento de la osmolaridad en el líquido tubular, lo que impide la ulterior reabsorción de agua, con

diuresis osmótica.

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Clorotiazida DIURIL, SODIUM DIURIL
Clortalidona HYGROTON
Hidroclorotiazida (HCTZ) MICROZIDE
Indapamida LOZOL
Metolazona ZAROXOLYN

DIURÉTICOS DE ASA

Ácido etacrínico EDECRIN
Bumetanida BUMEX
Furosemida LASIX
Torsemida DEMADEX

DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Amilorida AMILORIDE HCL
Eplerenona INSPRA
Espironolactona ALDACTONE
Triamtereno DYRENIUM

INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

Acetazolamida DIAMOX

DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Manitol OSMITROLL
Urea CARMOL

Figura 22.1
Resumen de los diuréticos.

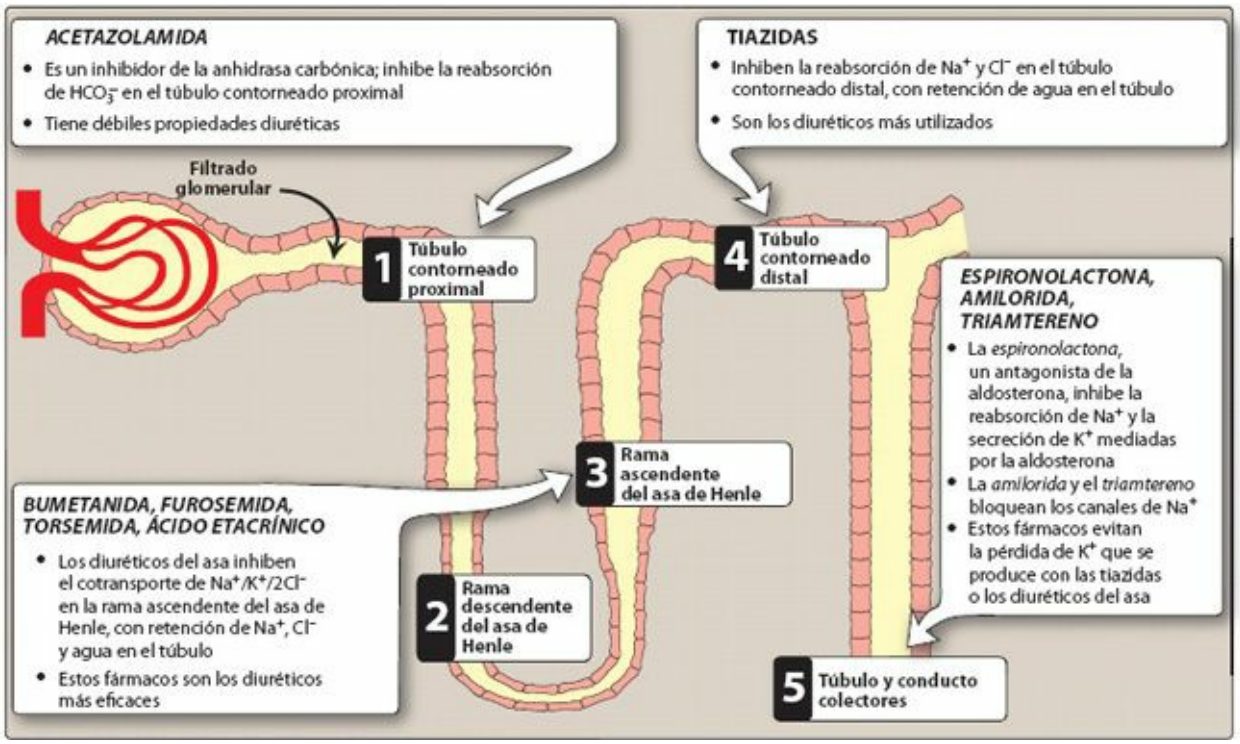


Figura 22.2
Principales lugares de intercambio de iones y agua en la nefrona, con los puntos de acción de los diuréticos.

1. Sistemas secretores de ácidos y bases. El túbulo proximal es el lugar de acción de los sistemas

secretores de ácidos y bases orgánicos (fig. 22.3). El sistema secretor de ácidos orgánicos, localizado en el tercio medio, secreta varios de estos ácidos, como el ácido úrico y ciertos antibióticos y diuréticos, desde la corriente sanguínea al interior de la luz tubular proximal. La mayoría de los diuréticos llegan al líquido tubular a través de este sistema. El sistema secretor de ácidos orgánicos es saturable, y los diuréticos existentes en el torrente sanguíneo compiten con los ácidos orgánicos endógenos, como el ácido úrico, para su traslado. Este hecho explica la hiperuricemia que se observa con algunos diuréticos, como la *furosemida* o la *hidroclorotiazida*. También pueden ocurrir otras interacciones; por ejemplo, el *probenecid* inter-fiere en la secreción de *penicilina*. El sistema secretor de bases orgánicas es responsable de la secreción de creatinina, colina, etc., y se halla en los segmentos superior y medio del túbulo proximal.

B. Rama descendente de asa de Henle

El filtrado restante, isotónico, penetra a continuación en la rama descendente de asa de Henle y llega a la médula renal. La osmolaridad va aumentando a lo largo de dicha rama descendente por el mecanismo a contracorriente responsable de la absorción de agua, provocando que se triplique la concentración de sal en el líquido tubular. Los diuréticos osmóticos ejercen parte de su acción en esta zona (v. fig. 22.2).

C. Rama ascendente de asa de Henle

Las células epiteliales de la rama ascendente son peculiares por su impermeabilidad al agua. La reabsorción activa de Na^+, K^+ y Cl^- viene mediada por un cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$. El Mg^{++} y el Ca^{++} penetran en el líquido intersticial por vía paracelular. Por lo tanto, la rama ascendente es una zona de dilución en la nefrona. Aproximadamente el 25-30% del cloruro sódico tubular vuelve al líquido intersticial, y esto contribuye a mantener elevada la osmolaridad de este líquido. Dado que la rama ascendente de asa de Henle es un punto principal para la reabsorción de sal, los fármacos que actúan a dicho nivel, como los diuréticos de asa (v. fig. 22.2), son los más eficaces.

D. Túbulo contorneado distal

Las células del túbulo contorneado distal también son impermeables al agua. Cerca del 10% del cloruro sódico filtrado se reabsorbe aquí mediante un transportador Na^+/Cl^- sensible a los diuréticos tiazídicos. La reabsorción de calcio viene mediada por su paso a través de un canal específico y su transporte posterior por un intercambiador Na^+/Ca^{2+} al líquido intersticial. Por lo tanto, el mecanismo es diferente al existente en el asa de Henle. Además, la excreción de Ca^{2+} está regulada por la hor-mona paratiroidea (PTH) en esta porción del túbulo.

E. Túbulo y conducto colectores

Las células principales del túbulo y el conducto colectores son responsables del transporte de Na^+, K^+ y agua, mientras que las células intercaladas influyen en la secreción de H^+. El sodio penetra en las células principales a través de canales específicos, pero su transporte a la sangre depende de una Na^+/K^+-ATPasa. Los receptores de aldosterona en las células principales influyen en la reabsorción de Na^+ y en la secreción de K^+. Los receptores de la hormona antidiurética (ADH) promueven la reabsorción de agua a partir de los túbulos y conductos colectores (v. fig. 22.3), acción que viene mediada por el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

III. FUNCIÓN RENAL EN LA ENFERMEDAD

A. Estados edematosos

En muchas enfermedades, la cantidad de cloruro sódico que se reabsorbe por los túbulos renales es anormalmente elevada, conduciendo a la retención de agua, el aumento de la volemia y la expansión del compartimento extracelular, y dando lugar a edema en los tejidos. Entre las diversas causas de edema se hallan las siguientes:

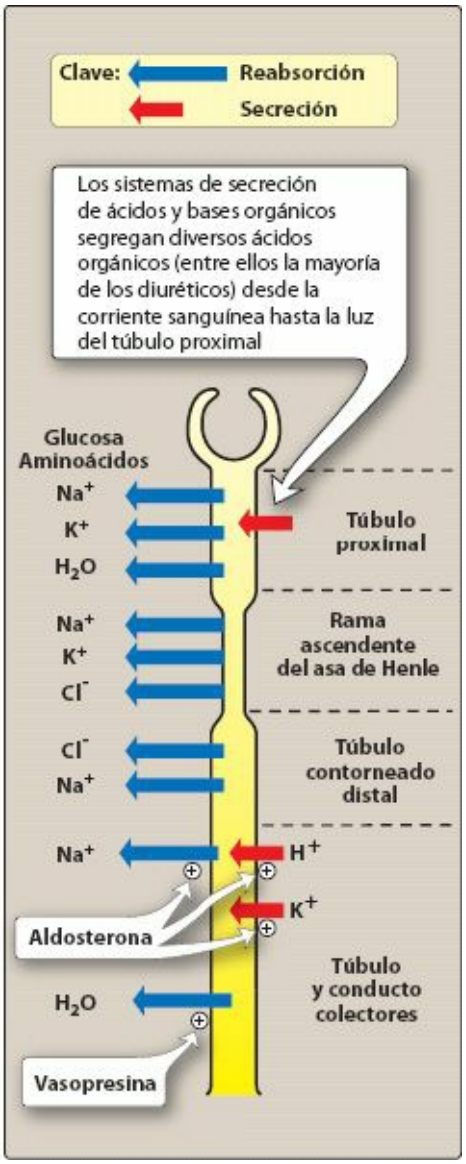


Figura 22.3
Lugares de transporte de solutos y agua a lo largo de la nefrona.

1. **Insuficiencia cardíaca:** La disminución de la capacidad del corazón para mantener un gasto cardíaco adecuado da lugar a que el riñón responda como si disminuyera el volumen sanguíneo (hipovolemia). El riñón, como parte del sistema compensador normal, retiene más sal y agua con el objetivo de elevar la volemia y aumentar la cantidad de sangre que vuelve al corazón. Sin embargo, el corazón enfermo no puede aumentar su eficacia, y el aumento de la volemia se traduce en la aparición de edemas (v. pág. 193 para consultar sobre las causas y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca). Habitualmente se utilizan los diuréticos de asa en estas circunstancias.
2. **Ascitis hepática:** La ascitis, o acumulación de líquido en la cavidad abdominal, es una complicación habitual de la cirrosis hepática.
   a. **Aumento de la presión portal:** En la cirrosis a menudo queda obstruido el flujo sanguíneo en el sistema portal, con aumento de la presión. Además, disminuye la presión coloidosmótica de la

sangre debido a la dificultad para la síntesis de las proteínas plasmáticas en el hígado enfermo. Como consecuencia del aumento de la presión portal y la hipoosmolaridad de la sangre se escapa líquido del sistema vascular portal y se acumula en el abdomen.

b. **Hiperaldosteronismo secundario:** El nivel elevado de aldosterona circulante promueve la retención hídrica, debido al descenso de la volemia. Este hiperaldosteronismo secundario es consecuencia de la disminuación de la capacidad del hígado para inactivar la hormona esteroidea y conduce a una mayor reabsorción de Na^+ y agua, al aumento de la volemia y al aumento de la acumulación de líquido (v. fig. 22.3). El diurético ahorrador de potasio, *aldosterona*, es eficaz en este proceso, a diferencia de los diuréticos de asa.

3. **Síndrome nefrótico:** El daño de las membranas glomerulares permite que se escapen las proteínas del plasma y penetren en el filtrado glomerular. La pérdida de proteínas plasmáticas reduce la presión coloidosmótica, provocando edema. El bajo volumen plasmático estimula la secreción de aldosterona a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y esto conduce a la retención de Na^+ y agua, con aumento del edema.

4. **Edema premenstrual:** El edema asociado a la menstruación es consecuencia de desequilibrios hormonales, por ejemplo, el exceso de estrógenos, y esto facilita la pérdida de líquidos hacia el espacio extracelular. Los diuréticos pueden reducir este edema.

B. Estados no edematosos

Los diuréticos también encuentran aplicación en el tratamiento de procesos no edematosos.

1. **Hipertensión:** Las tiazidas se han utilizado profusamente en el tratamiento de la hipertensión por su capacidad no sólo para reducir el volumen sanguíneo sino también para dilatar las arteriolas (v. pág. 231).

2. **Hipercalcemia:** La gravedad de este proceso exige una respuesta rápida. Habitualmente se emplean diuréticos de asa, dado que promueven la excreción de calcio. Sin embargo, es importante saber que la hipovolemia puede contrarrestar este efecto y que debe infundirse además suero fisiológico para mantener la volemia.

3. **Diabetes insípida:** Los pacientes con poliuria y polidipsia a causa de este proceso suelen responder a los diuréticos tiazídicos. Este tratamiento, aparentemente paradójico, se basa en la capacidad de las tiazidas para reducir el volumen plasmático, lo que reduce la tasa de filtración glomerular y promueve la reabsorción de Na^+ y agua. Hay una disminución de la cantidad de orina que penetra en el segmento de dilución y del flujo subsiguiente de orina.

IV. TIAZIDAS Y FÁRMACOS AFINES

Las tiazidas son los diuréticos más utilizados. Son derivados de las sulfamidas y, como tales, poseen una estructura relacionada con la de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Sin embargo, las tiazidas tienen una acción diurética significativamente mayor que la *acetazolamida* (v. más adelante) y actúan en el riñón por diferentes mecanismos. Todas las tiazidas influyen en el túbulo distal y poseen unos efectos diuréticos máximos equivalentes. Sólo difieren en cuanto a su potencia (expresada por miligramo). [Nota: a veces se denominan «diuréticos de techo», porque al aumentar la dosis por encima del margen normal no se consigue una mayor respuesta diurética.] Al igual que ocurre con la acción de los diuréticos de asa, las tiazidas dependen en parte de la síntesis renal de prostaglandinas, por un mecanismo todavía desconocido.

A. Tiazidas

La *clorotiazida* fue el primer diurético moderno activo administrado por v.o. capaz de actuar sobre los intensos edemas de la cirrosis y de la insuficiencia cardíaca con un mínimo de efectos adversos. Sus propiedades son representativas del grupo de las tiazidas, aunque en la actualidad se emplean más otros derivados recientes, como la *hidroclorotiazida* o la *clortalidona*. La *hidroclorotiazida* tiene una capacidad mucho menor de inhibir la anhidrasa carbónica, en comparación con la *clorotiazida*. También es más potente, de modo que la dosis necesaria es considerable-mente menor que la dosis de *clorotiazida*. Por otra parte, su eficacia es exactamente igual a la del fármaco original. En todos los demás aspectos es semejante a la *clorotiazida*. [Nota: la *clortalidona*, la *indapamida* y la *metolazona* se denominan diuréticos de tipo tiazídico, ya que contienen el residuo sulfamida en su estructura química y su mecanismo de acción es similar. Sin embargo, no son verdaderas tiazidas.]

1. Mecanismo de acción: Los derivados tiazídicos actúan principalmente sobre el túbulo distal para disminuir la reabsorción de Na^+, al parecer por inhibición de un cotransportador de Na^+/Cl^- en la membrana luminar del túbulo contorneado distal (v. fig. 22.2), si bien su efecto sobre el túbulo proximal es menor. Estos fármacos aumentan la concentración de Na^+ y Cl^- en el líquido tubular. El equilibrio ácido-base no suele verse afectado. [Nota: debido a que el lugar de acción de los derivados tiazídicos es la membrana luminal, la eficacia de estos fármacos depende de su excreción en la luz tubular. Por lo tanto, pierden eficacia cuando disminuye la función renal.]

2. Acciones

a. Aumento de excreción de Na^+ y Cl^-: La *clorotiazida* provoca diuresis, con aumento de la excreción de Na^+ y Cl^-, y esto puede conducir a una hiperosmolaridad urinaria muy acentuada. Este último efecto es peculiar, ya que las demás clases de diuréticos carecen de él. La acción diurética no se ve afectada por el equilibrio ácidobase existente en el organismo, y la *clorotiazida* no modifica el equilibrio ácido-base de la sangre. En la figura 22.4 se ilustran los cambios relativos que se producen en la composición iónica de la orina durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

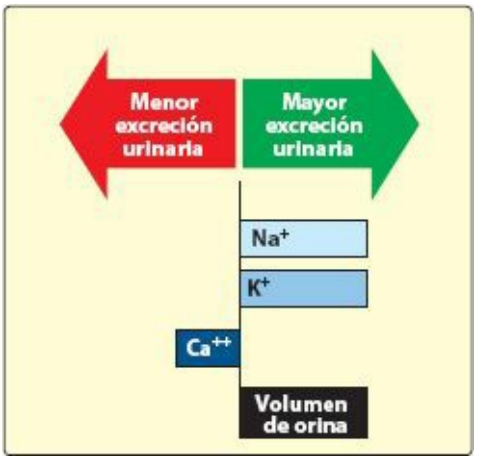


Figura 22.4
Cambios relativos en la composición de la orina inducidos por los diuréticos tiazídicos.

b. Pérdida de K^+: Como las tiazidas aumentan la cantidad de Na^+ en el filtrado que llega al túbulo distal, también aumenta el inter-cambio de K^+ por Na^+, que da lugar a una pérdida continua de K^+ del organismo si el empleo de estos fármacos es prolongado. Es obligado, por tanto, medir a

menudo los niveles séricos de K^+ (con mayor frecuencia al principio del tratamiento) para prevenir la aparición de una hipopotasemia.

c. Pérdida de Mg^{2+}: La administración crónica de diuréticos tiazídicos puede producir déficit de magnesio y requerir el uso de complementos, especialmente en los ancianos. Se desconoce el mecanismo de la magnesiuria.

d. Menor excreción urinaria de calcio: Los diuréticos tiazídicos disminuyen el contenido de Ca^{2+} en la orina porque promueven su reabsorción. Esta acción contrasta con la de los diuréticos de asa, que aumentan la concentración de Ca^{2+} en la orina. [Nota: los datos de ciertos estudios epidemiológicos indican que la administración de tiazidas conserva la densidad mineral ósea en la cadera e induce la disminución del riesgo de fracturas a este nivel en un tercio.]

e. Disminución de la resistencia vascular periférica: Inicialmente, al disminuir el volumen sanguíneo y, por lo tanto, el gasto cardíaco, desciende también la presión arterial. Al continuar el tratamiento se recupera la volemia, pero persisten los efectos hipotensores debido al descenso de la resistencia vascular periférica por relajación del músculo liso arteriolar.

3. Usos terapéuticos

a. Hipertensión: Clínicamente, las tiazidas han sido la base del tratamiento antihipertensivo porque son baratas, cómodas de administrar y bien toleradas. Son eficaces en la reducción de la presión sistólica y diastólica durante períodos prolongados en la mayoría de los pacientes con hipertensión esencial leve o moderada (v. pág. 227 para consultar sobre los detalles para el tratamiento de la hipertensión). Al cabo de 3-7 días de tratamiento, la presión arterial se estabiliza a un nivel más bajo y puede mantenerse indefinidamente con la administración diaria del fármaco, que disminuye la resistencia periférica sin ejercer un efecto diurético importante. Muchos pacientes pueden continuar durante años exclusivamente con el tratamiento tiazídico, aunque un pequeño porcentaje de ellos requiere una medicación adicional, por ejemplo, antagonistas adrenérgicos β. [Nota: las acciones hipotensoras de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se aumentan al administrarlos en combinación con las tiazidas.]

b. Insuficiencia cardíaca: Las tiazidas pueden ser el diurético de elección para reducir el volumen extracelular en la insuficiencia cardíaca leve o moderada. Si fracasan las tiazidas, pueden ser útiles los diuréticos de asa.

c. Hipercalciuria: Las tiazidas pueden ser útiles para tratar la hipercalciuria idiopática, dado que inhiben la excreción urinaria de Ca^{2+}. Esta acción es particularmente beneficiosa en los pacientes con cálculos urinarios de oxalato cálcico.

d. Diabetes insípida: Las tiazidas poseen la capacidad de producir una orina hiperosmolar y pueden sustituir a la vasopresina en el tratamiento de la diabetes insípida nefrógena. Con este tratamiento puede reducirse la diuresis desde 11 a unos 3 L/día.

4. Farmacocinética: Estos fármacos son eficaces por v.o. La mayoría de las tiazidas tardan de 1 a 3 semanas en reducir de forma estable la presión arterial y presentan una semivida biológica prolongada (40 h). Todas las tiazidas se secretan a través del sistema secretor renal de ácidos orgánicos (v. fig. 22.3).

5. Efectos adversos: La mayoría de los efectos adversos se deben a problemas relacionados con el equilibrio hidroelectrolítico.

a. Pérdida de potasio: La hipopotasemia es el problema más frecuente de los diuréticos tiazídicos y puede predisponer a las arritmias ventriculares en los pacientes que reciben digital (fig. 22.5). A menudo, como medida única puede recurrirse a complementar el K^+ con la dieta, aumentando la ingesta de cítricos, plátanos y ciruelas. En algunos casos hay que administrar complementos de sales de potasio. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona por disminución de la volemia contribuye significativamente a las pérdidas urinarias de K^+. En estas circunstancias, la deficiencia de K^+ puede combatirse con la *espironolactona*, que interfiere en la acción de la aldosterona, o con el *triamtereno*, que retiene el K^+. Las dietas pobres en sodio disminuyen las pérdidas de potasio causadas por los diuréticos tiazídicos.

b. Hiponatremia: Este importante efecto adverso puede aparecer por un aumento de la ADH causado de la hipovolemia, y por disminución de la capacidad de dilución renal y aumento de la sed. Para prevenir la hiponatremia se puede limitar la ingesta de agua y reducir la dosis del diurético.

c. Hiperuricemia: Las tiazidas aumentan el nivel sérico de ácido úrico a partir de la reducción de la cantidad del mismo que es excretada por el sistema secretor de ácidos orgánicos. Como el ácido úrico es insoluble, se deposita en las articulaciones y puede producirse un ataque intenso de gota en los individuos predispuestos. Por lo tanto, es importante analizar con frecuencia las cifras de ácido úrico.

d. Hipovolemia: Puede producir hipotensión ortostática o aturdimiento.

e. Hipercalcemia: Las tiazidas inhiben la secreción de Ca^{2+}, que conduce algunas veces al aumento de los niveles de Ca^{2+} en la sangre.

f. Hiperglucemia: Los pacientes con diabetes mellitus que reciben tiazidas para la hipertensión pueden presentar hiperglucemia y tener dificultades para mantener una glucemia apropiada debido a un trastorno en la liberación de insulina y en la captación hística de glucosa.

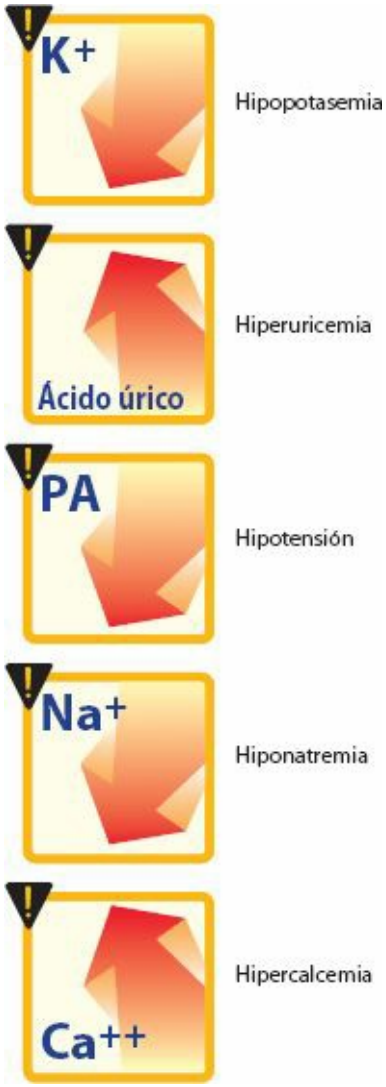


Figura 22.5
Resumen de algunos efectos adversos frecuentes con los diuréticos tiazídicos. PA, presión arterial.

g. Hiperlipidemia: Las tiazidas pueden causar un aumento del 5 al 15% en las cifras de colesterol sérico y aumentar también los niveles séricos de las lipoproteínas de baja densidad. Sin embargo, las cifras de lípidos pueden normalizarse después de un tratamiento prolongado.

h. Hipersensibilidad: Aunque se trata de hechos muy raros, puede producirse depresión de la médula ósea, dermatitis, vasculitis necrosante o nefritis intersticial. Los individuos hipersensibles a los fármacos sulfamídicos pueden ser alérgicos también a los diuréticos tiazídicos.

B. Fármacos análogos a las tiazidas

Estos compuestos carecen de la estructura de las tiazidas pero, al igual que en éstas, su grupo sulfamida no está sustituido y comparten su mecanismo de acción.

1. Clortalidona: Se trata de un derivado no tiazídico que se comporta farmacológicamente como la *hidroclorotiazida*. Su acción es muy prolongada y, por lo tanto, se emplea a menudo para tratar la hipertensión. Se administra una vez al día para esta indicación.

2. Metolazona: Es más potente que las tiazidas; a diferencia de éstas, provoca la excreción de Na^+ en la insuficiencia renal avanzada.

3. Indapamida: Se trata de un diurético no tiazídico liposoluble de acción prolongada. A dosis bajas

ejerce una acción antihipertensiva importante con un mínimo efecto diurético. Se metaboliza y excreta por el tracto digestivo y los riñones. En los pacientes con insuficiencia renal la probabilidad de acumulación es menor y puede ser útil en estos casos.

V. DIURÉTICOS DE ASA O DE ALTO TECHO

La principal acción de la *bumetanida*, la *furosemida*, la *torsemida* y el *ácido etacrínico*, cuatro diuréticos de este grupo, se ejerce sobre la rama ascendente de asa de Henle (v. fig. 22.2). En comparación con el resto de clases de diuréticos, estos fármacos son los más eficaces para movilizar el Na^+ y el Cl^- del organismo. Provocan una intensa diuresis. La *furosemida* es el compuesto más utilizado de esta clase. El *ácido etacrínico* presenta una curva dosis-respuesta más abrupta que la *furosemida*, pero su uso es limitado porque sus efectos adversos son mayores que los del resto de diuréticos de asa. La *bumetanida* es mucho más potente que la *furosemida*, y su utilización va en aumento. Ambas son derivados sulfamídicos.

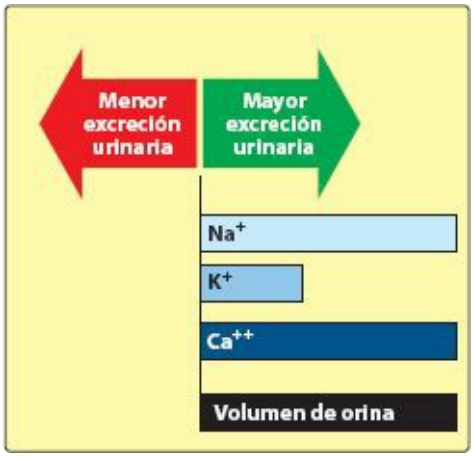


Figura 22.6
Cambios relativos en la composición de la orina inducidos por los diuréticos del asa.

A. Bumetanida, furosemida, torasemida y ácido etacrínico

1. Mecanismo de acción: Los diuréticos de asa inhiben el cotransporte de $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la membrana luminal de la rama ascendente de asa de Henle y disminuyen la reabsorción de estos iones (fig. 22.6). Son los diuréticos más eficaces, precisamente porque en la rama ascendente se reabsorbe el 25-30% del NaCl filtrado, y los lugares más distales no son ca-paces de compensar esta mayor carga de Na^+.

2. Acciones: Los diuréticos de asa actúan con rapidez, incluso en los pacientes con la función renal disminuida o que no han respondido a las tiazidas u otros diuréticos. En la figura 22.6 se muestran los cambios en la composición de la orina inducidos por los diuréticos de asa. [Nota: los diuréticos de asa aumentan el contenido de Ca^{2+} en la orina, mientras que las tiazidas lo disminuyen. En los pacientes cuyas concentraciones séricas de Ca^{2+} son normales no se produce hipocalcemia, ya que el Ca^{2+} se reabsorbe en el túbulo contorneado distal. Sin embargo, puede aparecer hipomagnesemia por pérdida de Mg^{2+}.] Los diuréticos de asa disminuyen la resistencia vascular renal y aumentan el flujo sanguíneo en este órgano. Además, aumentan la síntesis de prostaglandinas, que intervienen en su acción diurética; en este sentido, sustancias como la *indometacina*, que interfiere en la síntesis de prostaglandinas, pueden reducir la acción diurética de estos fármacos.

3. Usos terapéuticos. Los diuréticos de asa son los fármacos de elección para reducir el edema agudo

de pulmón en la insuficiencia cardíaca. Debido a su rápida acción, especialmente cuando se administran por vía i.v., son útiles en las situaciones urgentes, como el edema agudo de pulmón, que precisan una diuresis inmediata e intensa. Los diuréticos de asa (junto con la hidratación) son también útiles para tratar la hipercalcemia, dado que estimulan la excreción tubular de Ca^{2+}. También son útiles en el tratamiento de la hiperpotasemia.

4. Farmacocinética. Los diuréticos de asa se administran por v.o. o parenteral. La duración de sus efectos es relativamente breve, entre 2 y 4 h, y se excretan por la orina.

5. Efectos adversos. En la figura 22.7 se resumen los efectos adversos de los diuréticos de asa.

a. Ototoxicidad. La audición puede verse afectarda de modo adverso con los diuréticos de asa, especialmente cuando se utilizan junto con antibióticos aminoglucósidos. El tratamiento continuado puede originar una lesión auditiva permanente. El *ácido etacrínico* es el más propenso a causar sordera. La función vestibular resulta afectada con menos probabilidad, aunque también puede padecer algún daño en el tratamiento combinado con dichos antibióticos.

b. Hiperuricemia. La *furosemida* y el *ácido etacrínico* compiten con el ácido úrico por los sistemas secretores renal y biliar, donde bloquean la secreción de éste y, por lo tanto, provocan ataques de gota o los exacerban.

c. Hipovolemia aguda. Los diuréticos de asa pueden reducir la volemia de un modo rápido e intenso, con posible presencia de hipotensión, choque y arritmias cardíacas. En estas circunstancias puede ocurrir hipercalcemia.

d. Hipopotasemia. La intensa carga de Na^+ que se presenta al túbulo colector da lugar a un aumento del intercambio tubular de Na^+ por K^+, con la posibilidad de que se produzca hipopotasemia. La pérdida de K^+ de las células en intercambio con H^+ da lugar a una alcalosis hipopotasémica. La pérdida de potasio puede evitarse con la administración de diuréticos ahorradores de este ion, o con el aporte complementario de K^+ en la dieta.

e. Hipomagnesemia. La combinación del uso crónico de diuréticos de asa y un bajo aporte de Mg^{2+} en la dieta puede conducir a la hipomagnesemia, especialmente en el anciano, que se corrige con complementos orales.



Figura 22.7
Resumen de algunos efectos adversos que se observan habitualmente con los diuréticos del asa. PA, presión arterial.

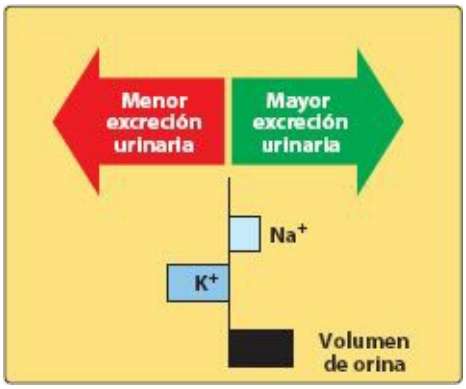


Figura 22.8
Cambios relativos en la composición de la orina inducidos por los diuréticos ahorradores de potasio.

VI. DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO

Los diuréticos ahorradores de potasio actúan en el túbulo colector, donde inhiben la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+ (fig. 22.8). Los diuréticos ahorradores de potasio se utilizan solos principalmente cuando hay un exceso de aldosterona. Estos fármacos se emplean de forma idónea para

la hipertensión, generalmente combinados con una tiazida. Es muy importante controlar estrechamente los niveles de potasio en todos los pacientes que reciban diuréticos ahorradores de potasio. Cuando se emplean estas sustancias es habitual suspender los complementos exógenos de potasio. Estos fármacos deben evitarse en pacientes con disfunción renal debido al aumento del riesgo de hiperpotasemia.

A. Antagonistas de la aldosterona: espironolactona y eplerenona

1. Mecanismo de acción: La *espironolactona* es un esteroide sintético que antagoniza la aldosterona a nivel de su receptor citoplasmático intracelular. El complejo *espironolactona*-receptor es inactivo, es decir, evita la translocación del complejo del receptor hacia el núcleo de la célula blanco, de modo que no puede unirse al ADN y no se sintetizan las proteínas que, en condiciones normales, se producen en respuesta a la aldosterona y estimulan los lugares de intercambio Na^+/K^+ en el túbulo colector. La falta de las proteínas mediadoras evita la reabsorción de Na^+ y, por lo tanto, la secreción de K^+ y H^+.

2. Acciones: En la mayoría de las situaciones de edema, los niveles de aldosterona en sangre están elevados, lo que sirve para que se retenga el Na^+. Al administrar *espironolactona* a un paciente con elevados niveles circulantes de aldosterona, el fármaco antagoniza la actividad de la hormona, provocando retención de K^+ y excreción de Na^+ (v. fig. 22.8). En los pacientes sin niveles circulantes significativos de aldosterona, como ocurre en la enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal primaria), el fármaco no produce ningún efecto diurético. Junto con las tiazidas y los diuréticos de asa, el efecto de la *espironolactona* se basa en la síntesis renal de prostaglandinas. La *eplerenona* es un nuevo antagonista del receptor de la aldosterona, cuyas acciones son comparables a las de la *espironolactona*. Los efectos endocrinos de la *eplerenona* son menos importantes que los de la *espironolactona*.

3. Usos terapéuticos

a. Acción diurética: Aunque la *espironolactona* tiene poca eficacia para movilizar el Na^+ del organismo, en comparación con los otros fármacos, posee la útil propiedad de retener el K^+. Esta característica hace que la *espironolactona* se administre a menudo junto con una tiazida o un diurético de asa para prevenir la excreción de K^+ que ocurriría de otro modo con estos fármacos. Es el diurético de elección en los pacientes con cirrosis hepática.

b. Hiperaldosteronismo secundario: La *espironolactona* es el único diurético ahorrador de potasio que se emplea sistemáticamente en monoterapia para inducir un balance negativo de sal. Es particularmente eficaz en las situaciones clínicas asociadas con un hiperaldosteronismo secundario.

c. Insuficiencia cardíaca: La *espironolactona* evita el remodelado cardíaco que ocurre para compensar la falla cardíaco progresivo. Se ha demostrado que su uso disminuye la mortalidad asociada con la insuficiencia cardíaca.

4. Farmacocinética: La *espironolactona* se absorbe completamente por v.o. y se fija intensamente a las proteínas. Se convierte con rapidez en un metabolito activo, la canrenona. La acción de la *espironolactona* se debe en gran medida al efecto de la canrenona, que ejerce un intenso bloqueo de los mineralocorticoides. La *espironolactona* induce el citocromo P450 hepático.

5. Efectos adversos: La *espironolactona* causa con frecuencia molestias gástricas y puede producir úlcera péptica. Dado su parecido químico con algunos esteroides sexuales, la *espironolactona*

puede actuar en los receptores de otros órganos e inducir ginecomastia en el hombre e irregularidades menstruales en la mujer; este fármaco no debe administrarse a dosis altas durante períodos prolongados. Su acción más eficaz se produce en los estados edematosos leves, en los cuales se administra durante pocos días. A dosis bajas puede emplearse de modo crónico con escasos efectos adversos. Puede producir hiperpotasemia, náuseas, somnolencia y confusión mental.

B. Triamtereno y amilorida

El *triamtereno* y la *amilorida* bloquean los canales de transporte del Na^+, con disminución del intercambio Na^+/K^+. Aunque poseen una acción de ahorro de K^+ similar a la que ejerce la *espironolactona*, su capacidad para bloquear el intercambio Na^+/K^+ en el túbulo colector no depende de la presencia de aldosterona. Poseen actividad diurética incluso en los pacientes con enfermedad de Addison. Al igual que la *espironolactona*, no son muy eficaces como diuréticos. Tanto el *triamtereno* como la *amilorida* se usan con frecuencia en combinación con otros diuréticos, habitualmente por su capacidad como ahorradores de potasio. Por ejemplo, de modo muy parecido a la *espironolactona*, evitan la pérdida de K^+ que se produce con las tiazidas y la *furosemida*. Los efectos adversos del *triamtereno* consisten en calambres en las piernas, posible aumento del nitrógeno ureico en sangre y retención de ácido úrico y K^+.

VII. INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBÓNICA

La *acetazolamida* inhibe la enzima anhidrasa carbónica en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica suelen utilizarse por el resto de sus acciones farmacológicas, más que como diuréticos, ya que son mucho menos eficaces que las tiazidas o los diuréticos de asa.

A. Acetazolamida

1. Mecanismo de acción: La *acetazolamida* inhibe la anhidrasa carbónica intracelular (en el citoplasma) y de la membrana apical del epitelio tubular proximal (fig. 22.9). [Nota: la anhidrasa carbónica cataliza la reacción de CO_2 y H_2O que conduce a la formación de HCO_3^- que se ioniza espontáneamente a H^+ y HCO_3^- (bicarbonato)]. La reducción de la capacidad para el intercambio de Na^+ por H^+ en presencia de *acetazolamida* da lugar a una ligera diuresis. Además, se retiene HCO_3^- en la luz tubular, con elevación notable del pH urinario. La pérdida de HCO_3^- causa una acidosis metabólica hiperclorémica y una reducción de la eficacia diurética al cabo de varios días de tratamiento. En la figura 22.10 se resumen los cambios en la composición de los electrólitos urinarios inducidos por la *acetazolamida*. La excreción de fosfato aumenta por un mecanismo desconocido.

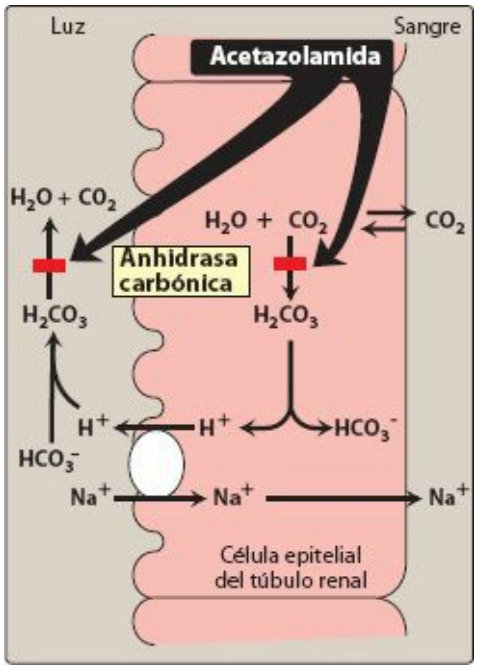


Figura 22.9
Participación de la anhidrasa carbónica en la retención de sodio por parte de las células epiteliales del túbulo renal.

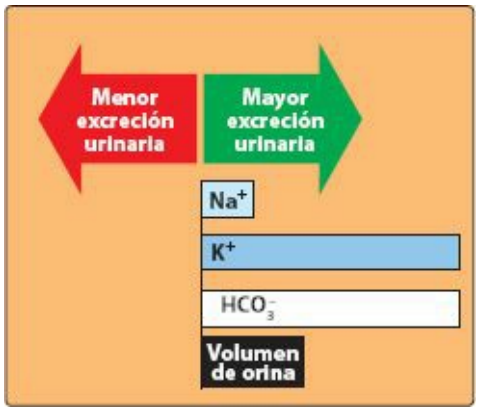


Figura 22.10
Cambios relativos en la composición de la orina inducidos por la *acetazolamida*.

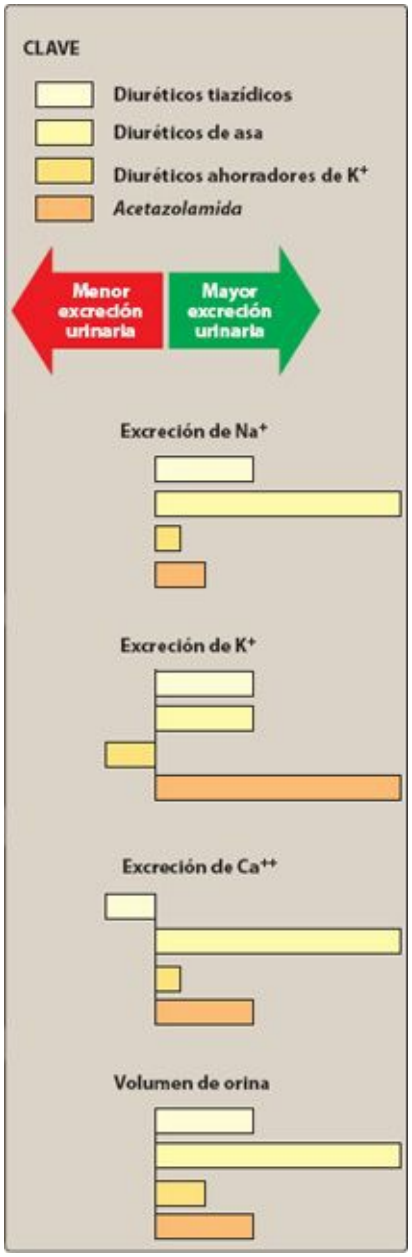


Figura 22.11
Resumen de los cambios relativos en la composición de la orina inducidos por los diuréticos.

2. Usos terapéuticos

a. Tratamiento del glaucoma: El uso más frecuente de la *acetazolamida* es para reducir el aumento de presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto. La *acetazolamida* disminuye la producción de humor acuoso, probablemente por bloqueo de la anhidrasa carbónica en el cuerpo ciliar ocular. Es útil en el tratamiento crónico del glaucoma, pero no debe utilizarse en el ataque agudo, donde es preferible la *pilocarpina*, cuya acción es inmediata. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos, como la *dorzolamida* y la *brinzolamida*, tienen la ventaja de no producir ningún efecto sistémico.

b. Mal de altura: Con menos frecuencia, la *acetazolamida* puede utilizarse en la profilaxis del mal de altura agudo en individuos sanos, físicamente activos, que ascienden rápidamente por encima de los 3.000 m. La administración de *acetazolamida* durante las cinco noches anteriores a la ascensión evita la aparición de astenia, disnea, mareos, náuseas y edema cerebral y pulmonar, característicos del síndrome.

3. Farmacocinética: La *acetazolamida* se administra por v.o. entre una y cuatro veces al día. Se excreta en el túbulo proximal.

4. Efectos adversos: Puede producir acidosis metabólica (leve), hipopotasemia, formación de cálculos renales, somnolencia y parestesias. Debe evitarse su administración en los pacientes con cirrosis hepática, ya que puede reducir la excreción de NH_4^+.

VIII. DIURÉTICOS OSMÓTICOS

Algunas sustancias químicas hidrófilas simples que se filtran a través del glomérulo, como el *manitol* y la *urea*, provocan cierto grado de diuresis por su capacidad para transportar agua al interior del líquido tubular. Si la sustancia que se filtra no experimenta luego ninguna reabsorción, o ésta es escasa, aumenta la diuresis. Sólo se excreta una pequeña cantidad de sal; dado que los diuréticos osmóticos se emplean sobre todo para aumentar la excreción de agua, más que la de sodio, no son útiles para tratar aquellos procesos con retención de sodio. Se emplean para mantener el flujo urinario tras la ingestión aguda de sustancias tóxicas que pueden ocasionar una insuficiencia renal aguda. Los diuréticos osmóticos son la base del tratamiento en los pacientes con hipertensión intracraneal o insuficiencia renal aguda por choque, toxicidad farmacológica o traumatismos. La conservación del flujo urinario preserva la función renal a largo plazo y puede evitar la diálisis. [Nota: el *manitol* no se absorbe por v.o. y se ha de administrar por vía i.v.] Los efectos adversos consisten en expansión del agua extracelular y deshidratación, así como hiponatremia o hipernatremia. La expansión del agua extracelular se debe a que la presencia de *manitol* en el líquido extracelular induce la salida de agua de las células y causa hiponatremia hasta que se produce la diuresis. Si no se repone el agua adecuadamente, puede aparecer deshidratación. Debido a sus efectos osmóticos, estos agentes son utilizados en pacientes con aumento de la presión intracraneal.

En la figura 22.11 se resumen los cambios relativos a la composición urinaria inducidos por los diuréticos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

22.1 Acude al servicio de urgencias una paciente de edad avanzada con historia de cardiopatía y que presenta disnea. En la exploración física se observa la existencia de edema pulmonar. ¿Cuál de los siguientes tratamientos está indicado?

A. Espironolactona.

B. Furosemida.

C. Acetazolamida.

D. Clortalidona.

E. Hidroclorotiazida.

Respuesta correcta = B. En esta situación, potencialmente letal, es importante administrar un diurético que reduzca la acumulación de líquido en los pulmones y mejore la oxigenación y la función cardíaca. Los diuréticos de asa son los más eficaces para extraer grandes volúmenes de líquido del organismo, y constituyen el tratamiento de elección en estas circunstancias. La furosemida suele administrarse por vía i.v. Las otras opciones son inadecuadas.

22.2 Un grupo de estudiantes está planeando una ascensión a los Andes. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería apropiado para evitar el mal de altura?

A. Un diurético tiazídico.

B. Un anticolinérgico.

C. Un inhibidor de la anhidrasa carbónica.

D. Un diurético de asa.

E. Un antagonista adrenérgico β.

Respuesta correcta = C. La acetazolamida se utiliza de forma profiláctica durante varios días antes de ascender por encima de 3.000 m. Este tratamiento evita los problemas cerebrales y pulmonares asociados con el síndrome, además de otros trastornos como las náuseas.

22.3 Un individuo alcohólico sufre cirrosis hepática. ¿Cuál de los fármacos siguientes se le ha prescrito para controlar la ascitis y los edemas?

A. Hidroclorotiazida.

B. Acetazolamida.

C. Espironolactona.

D. Furosemida.

E. Clortalidona.

Respuesta correcta = C. La espironolactona es muy eficaz en el tratamiento de los edemas hepáticos. Estos pacientes a menudo son resistentes a la acción de los diuréticos de asa, aunque puede ser beneficiosa su combinación con espironolactona. Los otros fármacos no están indicados.

22.4 Un hombre de 55 años con cálculos renales recibe un diurético para disminuir la excreción de calcio. Sin embargo, al cabo de algunas semanas presenta un ataque de gota. ¿Qué fármaco ha recibido?

A. Furosemida.

B. Hidroclorotiazida.

C. Espironolactona.

D. Triamtereno.

E. Urea.

Respuesta correcta = B. La hidroclorotiazida es eficaz para aumentar la reabsorción de calcio, lo que reduce la cantidad excretada y la formación de cálculos renales que contengan fosfato u oxalato cálcicos. Sin embargo, la acetazolamida también inhibe la excreción de ácido úrico, que se acumula y puede provocar un ataque de gota en algunos individuos. La furosemida aumenta la excreción de calcio, mientras que los diuréticos ahorradores de potasio, la espironolactona, el triamtereno y la urea carecen de dicha acción.

22.5 Una mujer de 75 años con hipertensión recibe tratamiento con una tiazida. La presión arterial responde y alcanza 120/76 mmHg. Al cabo de varios meses de tratamiento, se queja de cansancio y debilidad. En el análisis de sangre, ¿cuál es el parámetro con cifras bajas?

A. Calcio.

B. Ácido úrico.

C. Potasio.

D. Sodio.

E. Glucosa.

Respuesta correcta = C. La hipopotasemia es un efecto adverso frecuente de las tiazidas y causa fatiga y somnolencia. Los complementos de cloruro potásico o los alimentos ricos en K^+ corrigen el problema. De forma alternativa se puede añadir un diurético ahorrador de potasio, como la espironolactona. Las cifras de calcio, ácido úrico y glucosa suelen hallarse elevadas con la administración de diuréticos tiazídicos. La pérdida de sodio no debilita a la paciente.

22.6 ¿Cuál de los siguientes fármacos está contraindicado en un paciente con hiperpotasemia?

A. Acetazolamida.
B. Clorotiazida.
C. Ácido etacrínico.
D. Clortalidona.
E. Espironolactona.

Respuesta correcta = E. La espironolactona actúa en el túbulo colector, donde inhibe la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+. Es extremadamente importante controlar los niveles de K^+ en todos los pacientes que reciban un diurético ahorrador de potasio. La administración de complementos exógenos de potasio se suspende habitualmente al iniciar la de un tratamiento con un diurético de esta clase. La espironolactona está contraindicada en los pacientes con hiperpotasemia. El resto de fármacos promueve la excreción de potasio.

22.7 ¿Cuál sería el tratamiento de elección inicial para la hipertensión en una mujer afroamericana con antecedentes de gota e intensa hipopotasemia?

A. Hidroclorotiazida.
B. Espironolactona.
C. Valsartán.
D. Atenolol.
E. Enalaprilo.

Respuesta correcta = B. Los pacientes afroamericanos con hipertensión responden mal a la administración de valsartán, atenolol o enalapril. La hidroclorotiazida suele considerarse un fármaco de primera elección. Sin embargo, debido a los antecedentes de hipopotasemia y gota, la espironolactona es el fármaco de elección en este caso. Además, los efectos hormonales feminizantes de la espironolactona, desagradables en el hombre, no la contraindican en el sexo femenino.

SECCIÓN V

Fármacos que actúan sobre el sistema endocrino

Hipófisis y glándula tiroides 23

I. GENERALIDADES

El sistema neuroendocrino, controlado por la hipófisis y el hipotálamo, coordina las funciones corporales mediante la emisión de mensajes entre las distintas células y tejidos. Esta comunicación contrasta con la del sistema nervioso, que se comunica localmente por impulsos eléctricos y neurotransmisores dirigidos por las neuronas a otras neuronas u órganos blanco específicos, como músculos o glándulas. Los impulsos nerviosos actúan generalmente en un plazo de milisegundos. El sistema endocrino libera hormonas a la corriente sanguínea, que lleva estos mensajeros químicos a las células blanco a través de todo el organismo. El tiempo de respuesta de las hormonas se mueve en un intervalo mucho más amplio que los impulsos nerviosos, desde unos segundos a unos días, o más, para producir una respuesta que puede durar semanas o meses. Los dos sistemas reguladores están íntimamente relacionados entre sí. Por ejemplo, en diversas circunstancias, la liberación de hormonas se estimula o inhibe mediante el sistema nervioso, y algunas hormonas pueden estimular o inhibir los impulsos nerviosos. Los capítulos 24 a 26 van dirigidos a los fármacos que influyen en la síntesis y/o secreción de hormonas específicas y sus acciones. En este capítulo se presenta brevemente el papel central de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias en la regulación de las funciones corporales (fig. 23.1). Además, se exponen los fármacos que afectan a la síntesis y/o secreción de las hormonas tiroideas.

II. HORMONAS DEL HIPOTÁLAMO Y LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Las hormonas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis son péptidos o proteínas de bajo peso molecular que actúan a través de la unión con receptores específicos situados en los tejidos blanco. Las hormonas de la hipófisis anterior están reguladas por neuropéptidos que se denominan hormonas (o factores) «liberadoras» o «inhibidoras», producidas en células hipotalámicas y que llegan a las células de la hipófisis a través del sistema portal hipofisario (fig. 23.2). La interacción de las hormonas liberadoras con sus receptores activa los genes que promueven la síntesis de los precursores proteicos, que después de la traslación se procesan para convertirse en hormonas, que son liberadas a la circulación. [Nota: a diferencia de las hormonas de la hipófisis posterior, las hormonas hipofisarias anteriores no se almacenan en gránulos antes de su liberación.] Cada hormona reguladora hipotalámica controla la liberación de una hormona específica de la hipófisis anterior. Las hormonas liberadoras hipotalámicas se utilizan principalmente para diagnosticar la insuficiencia hipofisaria. [Nota: el hipotálamo sintetiza también las proteínas precursoras de las hormonas vasopresina y oxitocina, que se transportan a la hipófisis posterior para ser almacenadas hasta su liberación.] Aunque actualmente se utilizan diversos preparados de hormonas hipofisarias con fines terapéuticos, para combatir determinadas insuficiencias hormonales (que se detallan a continuación), la mayoría de

estas sustancias tienen unas aplicaciones terapéuticas limitadas. Las hormonas de la hipófisis anterior y posterior se administran por vía i.m., s.c. o intranasal, pero no por v.o., ya que su naturaleza peptídica las hace sensibles a la destrucción por parte de las enzimas proteolíticas del aparato digestivo.



Figura 23.1
Algunas de las hormonas y fármacos que actúan sobre el hipotálamo, la hipófisis y la glándula tiroides.

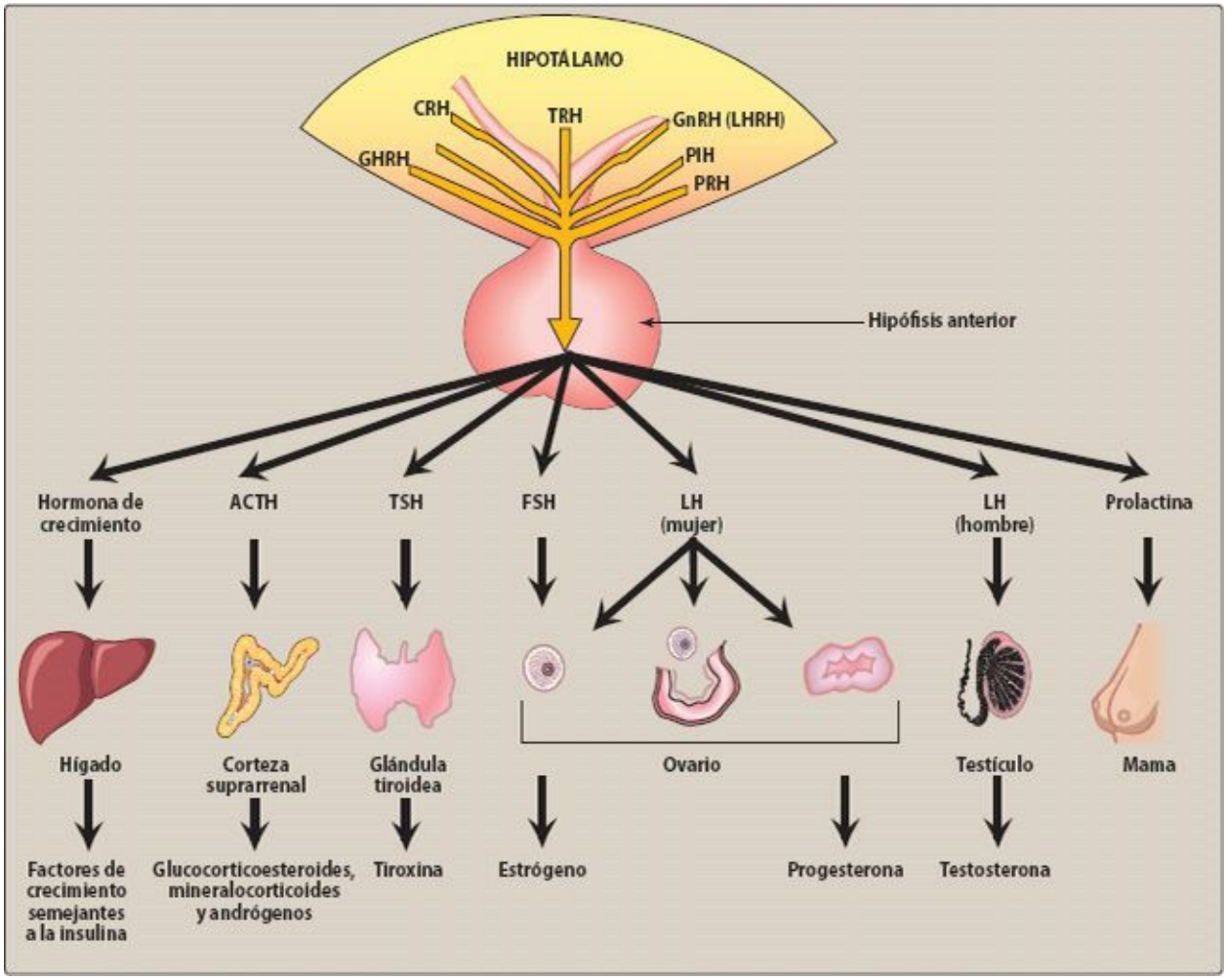


Figura 23.2
Hormonas hipotalámicas liberadoras y acciones de las hormonas de la hipó†sis anterior. ACTH, corticotropina; CRH, corticoliberina (hormona liberadora de corticotropina); FSH, folitropina; GHRH, somatoliberina (hormona liberadora de la hormona de crecimiento); GnRH (LHRH), gonadoliberina (hormona liberadora de gonadotro†na [hormona liberadora de luliberina]); LH, lutropina; PIH, hormona inhibidora de prolactina (dopamina); PRH, hormona liberadora de prolactina; TRH, tiroliberina (hormona liberadora de tirotropina); TSH, tirotropina de la glándula tiroides.

A. Corticotropina (ACTH)

La corticoliberina o CRH (también llamada hormona liberadora de corticotropina) es responsable de la síntesis y liberación del péptido proopiomelanocortina en el hipotálamo (fig. 23.3). La ACTH es un producto del procesado postraslacional de este polipéptido precursor. [Nota: la CRH se utiliza para el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Cushing y la presencia de células ectópicas que elaboran ACTH.] Otros productos de la proopiomelanocortina son la hormona estimulante de los melanocitos γ y la β-lipotropina, esta última precursora de las endorfinas. La ACTH se libera normalmente en pulsos a partir de la hipófisis, y su ritmo es primordialmente diurno, alcanzando unas concentraciones máximas hacia las 6:00 de la mañana, y mínimas por la tarde-noche. El estrés estimula su secreción, mientras que el cortisol, por retroalimentación negativa, suprime su liberación.

1. **Mecanismo de acción:** El órgano blanco de la ACTH es la corteza suprarrenal, donde se une a receptores específicos en la superficie de las células. Los receptores ocupados activan los procesos acoplados a la proteína G para aumentar el nivel del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez estimula el paso limitante en la vía de síntesis de los adrenocorticoesteroides (colesterol a

pregnenolona). Esta vía finaliza con la síntesis y liberación de los adrenocorticoesteroides y los andrógenos suprarrenales (v. fig. 23.3).

2. **Usos terapéuticos:** La disponibilidad de adrenocorticoesteroides sintéticos con propiedades específicas ha limitado el uso de la *corticotropina* para el diagnóstico diferencial entre la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison, asociada con atrofia suprarrenal) y secundaria (causada por una secreción insuficiente de ACTH en la hipófisis). Los preparados terapéuticos de *corticotropina* son extractos de la hipófisis anterior de animales domésticos o ACTH sintética humana. Esta última, la *cosintropina*, que se compone de los 24 aminoácidos aminoterminales de la hormona, es preferible para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal. La ACTH se emplea en el tratamiento de los espasmos del lactante (síndrome de West).

3. **Efectos adversos:** Las toxicidades son similares a las de los glucocorticoesteroides e incluyen a la osteoporosis, la hipertensión, edema periférico, hipopotasemia, trastornos emocionales y un mayor riesgo de infección.

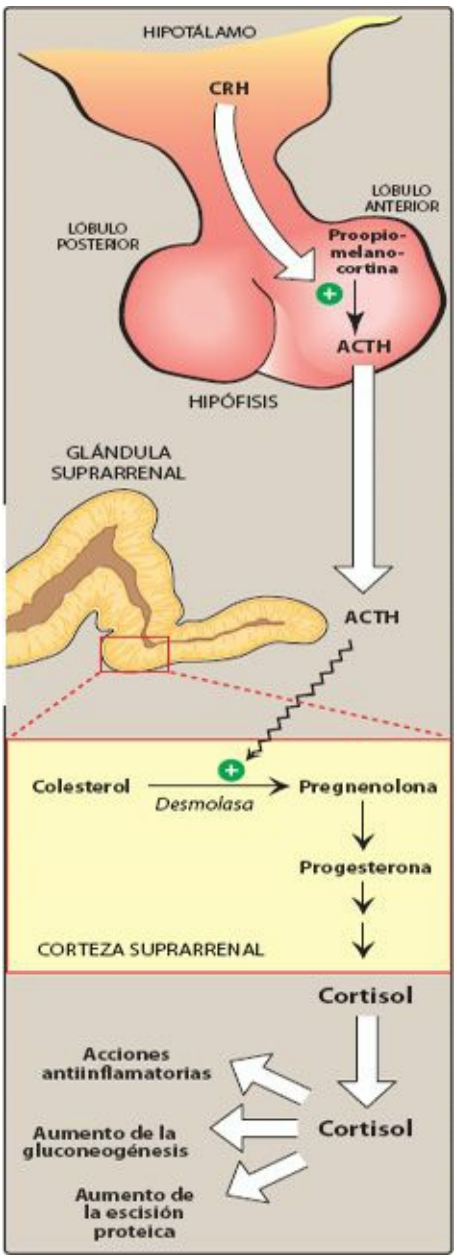


Figura 23.3
Secreción y acciones de la corticotropina (ACTH). CRH, corticoliberina.

B. Somatotropina u hormona de crecimiento (GH)

La *somatotropina* es un polipéptido voluminoso que se origina en la hipófisis anterior en respuesta a la somatoliberina producida por el hipotálamo (v. fig. 23.2). La secreción de GH es inhibida por otra hormona hipofisaria, la *somatostatina* (v. más adelante). La GH se libera de modo pulsátil, y los niveles más elevados se alcanzan durante el sueño. Con la edad van disminuyendo la secreción de GH y la masa muscular magra. La GH humana se produce sintéticamente mediante tecnología del ADN recombinante (*somatotropina*). La GH de fuentes animales es ineficaz en el ser humano. La *somatotropina* ejerce influencia en una amplia variedad de procesos bioquímicos; por ejemplo, estimula los procesos de síntesis de proteínas y con ello promueve la proliferación celular y el crecimiento óseo. Al aumentar la formación de hidroxiprolina a partir de la prolina, se estimula la síntesis del cartílago. El GH humano sintético recombinante se produce utilizando la tecnología del ADN y se llama *somatropina.* GH de fuentes animales es ineficaz en los seres humanos

1. **Mecanismo de acción:** Aunque muchos de los efectos fisiológicos de la GH se ejercen directamente sobre sus objetivos, otros vienen mediados a través de las somatomedinas, es decir, los factores de crecimiento I y II semejantes a la insulina (IGF-I e IGF-II). [Nota: en la acromegalia, los niveles de IGF-I se hallan constantemente elevados, y esto refleja el aumento de GH.]

2. **Usos terapéuticos:** La *somatropina* se utiliza en pediatría para el tratamiento de la deficiencia de GH. Es importante establecer si esta deficiencia se debe realmente a insuficiencia adenohipofisaria, ya que otros factores, como la normalidad del estado tiroideo, son esenciales para que el tratamiento con *somatropina* tenga éxito. [Nota: un estudio publicado en 1990 indicaba que al administrar GH durante 6 meses a hombres mayores de 60 años aumentaba su masa muscular magra, así como la densidad ósea y el grosor de la piel, mientras que disminuía la masa de tejido adiposo. Después de dicho estudio, muchos comenzaron a calificar a la GH de hormona antienvejecimiento. Esta consideración ha llevado a su consumo por parte de atletas que buscan aumentar su rendimiento. La GH no está autorizada para este fin, y algunos de los consumidores han desarrollado diabetes.] Un fármaco terapéuticamente equivalente, el *somatrem*, contiene un residuo metionil terminal que no se halla en la *somatropina.* Aunque la semivida de estos fármacos es breve (unos 25 min.), inducen la liberación hepática de IGF-I (anteriormente denominado somatomedina C), responsable de las acciones subsiguientes de tipo GH. La *somatropina* y el *somatrem* no deben utilizarse en individuos con epífisis óseas cerradas o masas intracraneales en crecimiento. También debería ser evitada en pacientes con aumento de la presión intracraneal diabética, retinopatía, y con obesidad causada por el síndrome de Prader-Willi.

C. Somatostatina (hormona inhibidora de la hormona de crecimiento)

En la hipófisis, la *somatostatina* se une a receptores distintos, SSTR2 y SSTR5, que suprimen la liberación de GH y tiroliberina. Aislada originalmente del hipotálamo, la *somatostatina* es un pequeño polipéptido que se encuentra en las neuronas de todo el organismo, así como en el intestino y el páncreas. La *somatostatina* ejerce diversas acciones; no sólo inhibe la liberación de GH, sino también la de insulina, glucagon y gastrina. La *octreotida* es un octapéptido sintético análogo a la *somatostatina* con una semivida más prolongada que la del compuesto natural, y que también está disponible en un preparado de depósito. Las dos formas suprimen la liberación de GH e IGF-I durante 12 h y 6 semanas, respectivamente. Se usan en la acromegalia producida por tumores con secreción hormonal y en la diarrea secretora asociada con tumores que producen el péptido intestinal vasoactivo (VIPomas). Los efectos adversos del tratamiento con *octreotida* consisten en meteorismo, náuseas y esteatorrea. Se retrasa el vaciamiento de la vesícula biliar y, en

el tratamiento a largo plazo, pueden formarse cálculos de colesterol asintomáticos. [Nota: un análogo de la GH humana con unión de polímeros de polietilenglicol, el *pegvisomant*, se emplea en la acromegalia rebelde a otros tipos de tratamiento quirúrgico, radiológico o farmacológico. Actúa como antagonista de uno de los receptores de GH y normaliza los niveles de IGF-I.

D. Gonadoliberina (hormona liberadora de gonadotropina)/luliberina (hormona liberadora de hormona luteinizante)

La gonadoliberina (GnRH), cuya forma farmacéutica se denomina *gonadorelina*, es un decapéptido que se obtiene del hipotálamo. La secreción pulsátil de GnRH es esencial para la liberación de *folitropina* (hormona foliculoestimulante o FSH) y *lutropina* (hormona luteinizante o LH) a partir de la hipófisis, mientras que su administración continua inhibe la liberación de gonadotropinas. La GnRH se emplea para estimular la producción de hormona gonadal en el hipogonadismo. Diversos análogos sintéticos, como la *leuprorelina*, la *goserelina*, la *nafarelina* y la *histrelina*, actúan como agonistas en los receptores de GnRH (fig. 23.4). Estos análogos son eficaces para suprimir la producción de las hormonas gonadales y se usan en el tratamiento del cáncer de próstata, la endometriosis y la pubertad precoz. Los efectos adversos de la *gonadorelina* consisten en hipersensibilidad, dermatitis y cefalea. En la mujer, estos análogos pueden producir crisis de rubefacción y sudoración, disminución de la libido, depresión y quistes ováricos. Estas sustancias están contraindicadas en el embarazo y la lactancia. En el hombre, aumentan inicialmente las cifras de testosterona, con dolores óseos; también pueden ocasionar rubefacción, edemas, ginecomastia y disminución de la libido.

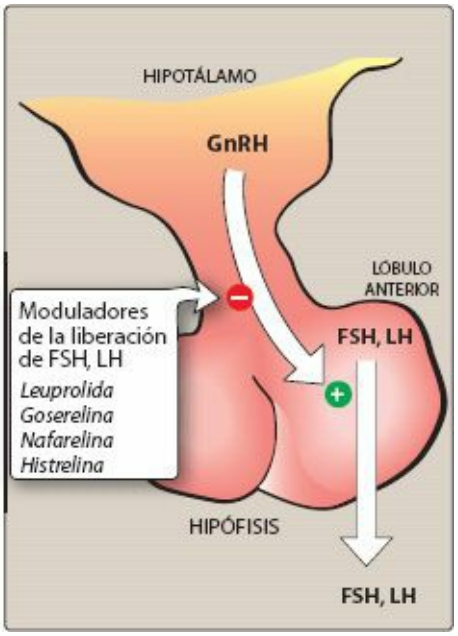


Figura 23.4
Secreción de folitropina (FSH) y lutropina (LH). GnRH, gonadoliberina.

E. Gonadotropinas: gonadotropina menopáusica humana, hormona foliculoestimulante y gonadotropina coriónica humana

Las gonadotropinas son glucoproteínas que se producen en la hipófisis anterior. La regulación de las hormonas esteroideas gonadales depende de estas sustancias. Se utilizan en el tratamiento de la infertilidad en ambos sexos. Las *menotropinas* (*gonadotropina menopáusica humana* o *GMh*) se obtienen a partir de la orina de mujeres menopáusicas y contienen *FSH* y *LH*. La *gonadotropina*

coriónica (*GCh*) es una hormona placentaria agonista de *LH*, con la cual está relacionada estructuralmente. Esta última también se excreta por la orina. La *urofolitropina* es la *FSH* obtenida de mujeres menopáusicas; está desprovista de *LH*. La *folitrofina* β es la *FSH* humana elaborada mediante tecnología de ADN recombinante. Todas estas hormonas se inyectan por vía i.m. La inyección de *GMh* o *FSH* durante un período de 5 a 12 días ocasiona el crecimiento y la maduración del folículo ovárico; con la inyección subsiguiente de *GCh* se produce la ovulación. En los hombres que carecen de gonadotropinas, el tratamiento con *GCh* provoca una maduración sexual externa; con la inyección subsiguiente de *GMh* se produce la espermatogénesis. Los efectos adversos consisten en hipertrofia ovárica y posible hipovolemia. No son raros los nacimientos múltiples. En el hombre puede aparecer ginecomastia.

F. Prolactina

Se trata de una hormona peptídica de estructura similar a la GH y también se secreta en la hipófisis anterior. Su secreción es inhibida por la dopamina al actuar sobre los receptores D_2. Su función primaria es la de estimular y mantener la lactancia. Además, disminuye el impulso sexual y la función reproductiva. Al penetrar en una célula, la hormona activa una tirosina cinasa que promueve la fosforilación de la tirosina y la activación de los genes. No se dispone de preparados para los estados de hipoprolactinemia. Por otra parte, la hiperprolactinemia, que se acompaña de galactorrea e hipogonadismo, suele tratarse con agonistas de los receptores D_2, como la *bromocriptina* y la *cabergolina*. Ambos fármacos se utilizan también en el tratamiento de los microadenomas y los macroprolactinomas. No sólo actúan sobre el receptor D_2 para inhibir la secreción de prolactina, sino que también aumentan la dopamina hipotalámica a partir de la disminución de su ciclo metabólico. Sus efectos adversos consisten en náuseas, cefaleas y, a veces, problemas psiquiátricos.

III. HORMONAS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

A diferencia de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis, las hormonas del lóbulo posterior, la síntesis de la *vasopresina* y la *oxitocina*, no está regulada por hormonas liberadoras, sino que se sintetizan en el hipotálamo, se transportan a la hipófisis posterior y se liberan en respuesta a señales fisiológicas específicas, como el aumento de osmolaridad plasmática o el parto. Ambas son nonapéptidos de estructura circular por la presencia de un puente disulfuro, cuya reducción las inactiva. Dado que son sensibles a la escisión proteolítica, se administran por vía parenteral. La semivida de ambas hormonas es muy corta. Sus acciones se resumen en la figura 23.5.

A. Oxitocina

La *oxitocina*, extraída originalmente de la hipófisis posterior de animales, en la actualidad se sintetiza químicamente. Se usa de modo exclusivo en obstetricia con el fin de estimular la contracción uterina para inducir o reforzar el parto, o para promover la eyección de la leche. [Nota: la sensibilidad del útero a la *oxitocina* aumenta con la duración del embarazo y cuando hay un predominio estrogénico.] Para inducir el parto, se administra por vía i.v. Sin embargo, cuando se utiliza para inducir la «eyección de la leche», se aplica en *spray* nasal. La *oxitocina* provoca la eyección láctea por contracción de las células mioepiteliales en torno a los alvéolos mamarios. Aunque es raro que se produzcan acciones tóxicas si se utiliza el fármaco adecuadamente, se han descrito crisis hipertensivas, rotura del útero, retención hídrica y muerte fetal. Sus acciones antidiurética y presora son mucho menores que las de la *vasopresina*. [Nota: la *oxitocina* está contraindicada cuando hay presentaciones fetales anormales, sufrimiento fetal o parto prematuro.]

B. Vasopresina

L a *vasopresina* (hormona antidiurética) está relacionada con la *oxitocina.* El nonapéptido sintetizado químicamente ha reemplazado al que se extraía de la hipófisis posterior de animales. La *vasopresina* tiene efectos antidiuréticos y vasopresores (v. fig. 23.5). En el riñón, se une al receptor V_2 para aumentar la permeabilidad al agua y su reabsorción en los túbulos colectores. La principal indicación de la *vasopresina* es el tratamiento de la diabetes insípida. También se usa para controlar las hemorragias por varices esofágicas o divertículos del colon. Otros efectos de la *vasopresina* están mediados por el receptor V_1, que se encuentra en el hígado, en el músculo liso vascular (donde causa contracción) y en otros tejidos. Como cabría esperar, las principales acciones tóxicas consisten en intoxicación acuosa e hiponatremia. También puede provocar cefalea, broncoconstricción y temblores. Hay que ser precavidos al administrarla a pacientes con arteriopatías coronarias, epilepsia o asma. Para evitar sus propiedades presoras, la *vasopresina* se ha modificado para convertirla en *desmopresina* (1-desamino-8-D-arginina vasopresina), que tiene una actividad mínima sobre el receptor V_1 y prácticamente no tiene efectos presores. Actualmente, se prefiere el uso de este análogo en la diabetes insípida y la enuresis nocturna, ya que su acción es más prolongada que la de la *vasopresina.* La *desmopresina* se administra cómodamente por vía intranasal, aunque puede provocar irritación local.

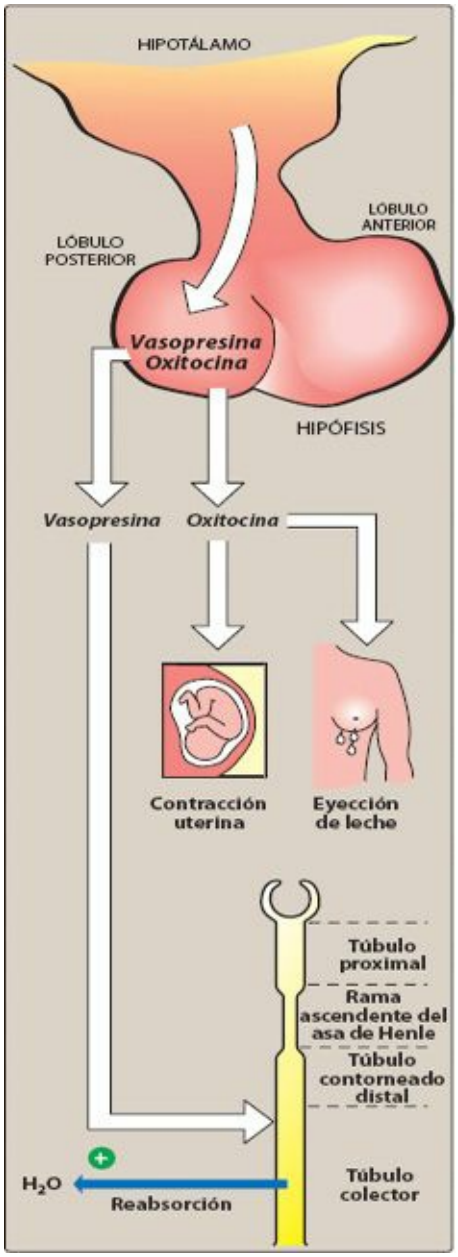


Figura 23.5
Acciones de la *oxitocina* y la *vasopresina*.

IV. HORMONAS TIROIDEAS

La glándula tiroides facilita un crecimiento y una maduración normales porque mantiene en los tejidos el nivel metabólico óptimo para su función normal. Las dos principales hormonas tiroideas son la *triyodotironina* (T_3; la forma más activa) y la *tiroxina* (T_4). Aunque la glándula tiroides no es esencial para la vida, la secreción insuficiente de hormona tiroides (hipotiroidismo) origina bradicardia, escasa resistencia al frío y lentitud mental y física (en la edad infantil, puede provocar retraso mental y enanismo). Si, por el contrario, la secreción tiroides es excesiva (hipertiroidismo), se produce taquicardia, arritmias cardíacas, emaciación, nerviosismo, temblores y excesiva producción de calor. [Nota: la glándula tiroides también secreta la hormona calcitonina, que reduce el nivel sérico de calcio.]

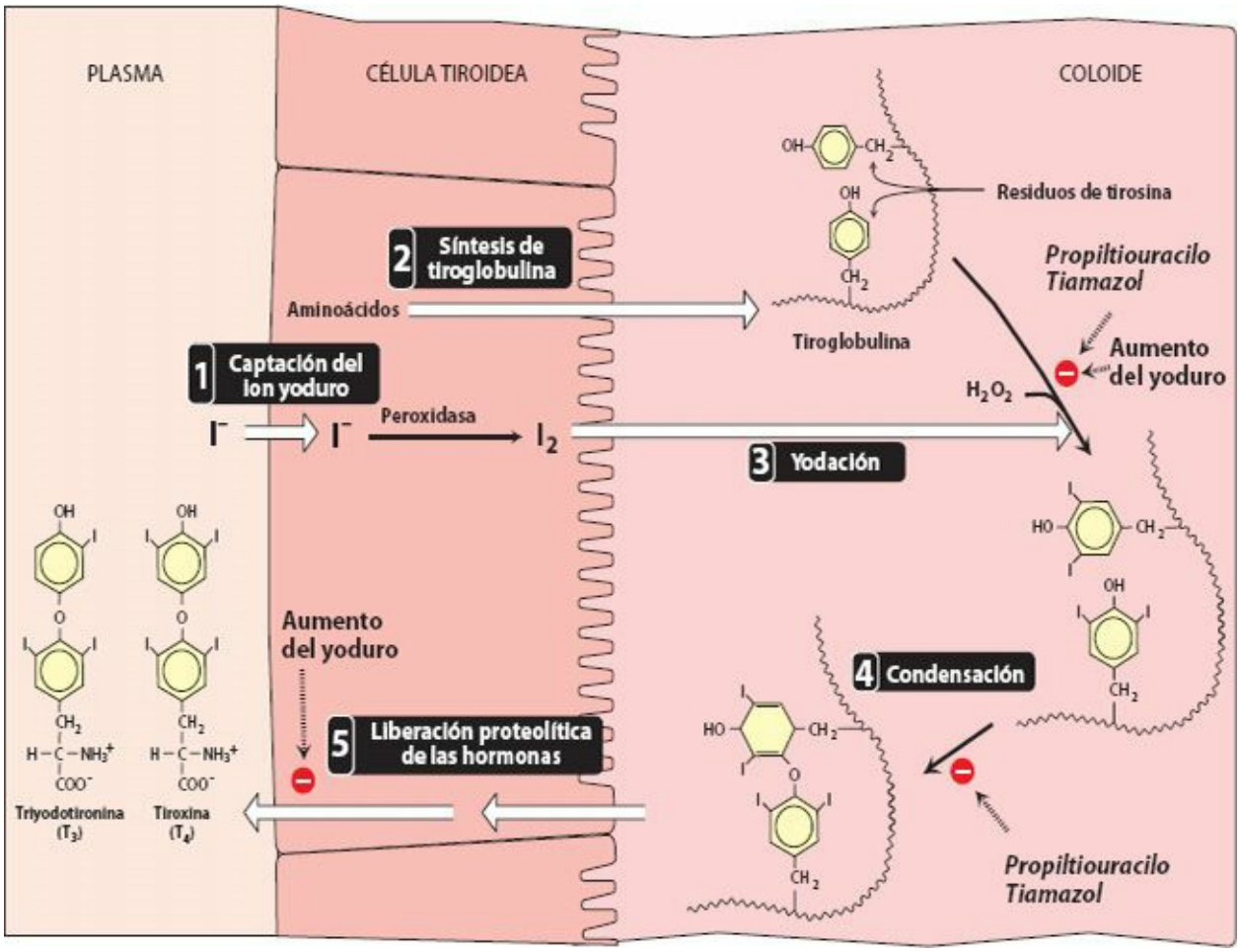


Figura 23.6
Biosíntesis de las hormonas tiroideas.

A. Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas

La glándula tiroides consta de múltiples folículos compuestos por una capa única de células epiteliales que rodean una luz, la cual está llena de un coloide (tiroglobulina) que constituye la forma de almacenamiento de la hormona tiroides. En la figura 23.6 se resumen los pasos para la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas.

1. Regulación de la síntesis: Las hormonas tiroideas están controladas por una hormona trópica, la

tirotropina u hormona tiroestimulante (TSH). La TSH es una glucoproteína relacionada estructuralmente con la *LH* y la *FSH* que se sintetiza en la hipófisis anterior (v. fig. 23.2). La producción de TSH está controlada por la tiroliberina o TRH (también llamada hormona hipotalámica liberadora de tirotropina). La acción de la TSH está mediada por el AMPc y estimula la captura de *yoduro* (I^-). La oxidación a yodo (I_2) por una peroxidasa va seguida de la yodación de los residuos de tirosina en la tiroglobulina. [Nota: la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroides es diagnóstica de la tiroiditis de Hashimoto.] La condensación de dos residuos de diyodotirosina da lugar a T_4, mientras que la condensación de un residuo de monoyodotirosina con un residuo de diiodotirosina genera T_3, que sigue unida a la proteína. Estas hormonas se liberan tras la escisión proteolítica de la tiroglobulina.

2. Regulación de la secreción: La secreción de TSH en la hipófisis anterior es estimulada por la TRH, la cual experimenta una retroinhibición cuando los niveles de hormona tiroides circulante son elevados. [Nota: a dosis farmacológicas, la *dopamina*, la *somatostatina* o los glucocorticoides también pueden suprimir la secreción de TSH.] La mayor parte de la hormona (T_3 y T_4) está fijada en el plasma a la globulina fijadora de tiroxina.

B. Mecanismo de acción

Antes de entrar en las células, ya sea por difusión o por transporte activo, la T_4 y la T_3 han de disociarse de las proteínas plasmáticas fijadoras de tiroxina. La T_4 se desyoda enzimáticamente a T_3, que penetra en el núcleo y se une a receptores específicos. La activación de estos receptores promueve la formación de ARN y la subsiguiente síntesis de las proteínas responsables de los efectos de la T_4.

C. Farmacocinética

La T_4 y la T_3 se absorben tras su administración por v.o. La presencia de alimentos, los preparados de calcio y los antiácidos que contienen aluminio disminuyen la absorción de T_4, pero no la de T_3. La T_4 se convierte en T_3 por la acción de una de dos desyodasas distintas, según los tejidos. Las hormonas se metabolizan a través del sistema P450 microsómico. Los fármacos que inducen las enzimas P450, como la *fenitoína*, la *rifampicina* y el *fenobarbital*, aceleran el metabolismo de las hormonas tiroideas (fig. 23.7).

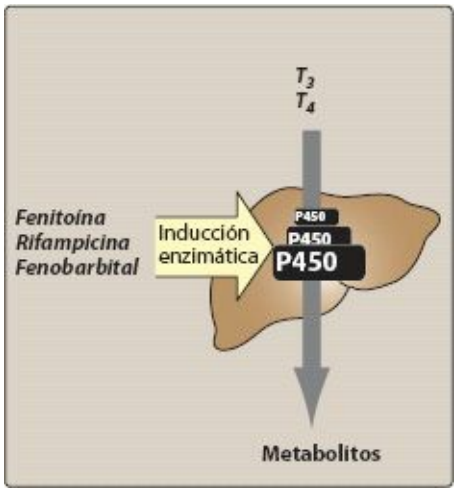


Figura 23.7

La inducción enzimática puede aumentar el metabolismo de las hormonas tiroideas. T_3, = triyodotironina; T_4, tiroxina.

D. Tratamiento del hipotiroidismo

El hipotiroidismo suele producirse por una destrucción autoinmune de la glándula o la peroxidasa, se diagnostica a partir de los niveles elevados de TSH y se trata con *levotiroxina* (T_4). El fármaco se administra una vez al día debido a su semivida prolongada. En 6-8 semanas se alcanza un equilibrio estacionario. La toxicidad está relacionada directamente con los niveles de T_4 y se manifiesta con nerviosismo, palpitaciones cardíacas, taquicardia, intolerancia al calor y adelgazamiento sin otra causa conocida.

E. Tratamiento del hipertiroidismo (tirotoxicosis)

La cantidad excesiva de hormonas tiroideas en la circulación se asocia con diversos estados patológicos: enfermedad de Graves, adenoma tóxico y bocio. En estas situaciones, los niveles de TSH son bajos. El objetivo del tratamiento consiste en la disminución de la síntesis y/o liberación de la hormona adicional. Este objetivo puede conseguirse eliminando la totalidad o parte de la glándula tiroides, o bien inhibiendo la síntesis de las hormonas o bloqueando la liberación de las hormonas a partir del folículo.

1. **Extirpación de una parte o de la totalidad de la glándula tiroides:** Puede lograrse quirúrgicamente o por destrucción de la glándula mediante partículas emitidas por yodo radiactivo (^{131}I), que captan selectivamente las células foliculares tiroideas. Los pacientes más jóvenes reciben el isótopo sin tratamiento previo con *tiamazol* (v. más adelante), al contrario que los pacientes ancianos. La mayoría de los pacientes se vuelven hipotiroideos a consecuencia del tratamiento y es necesario administrarles *levotiroxina.*

2. **Inhibición de la síntesis de hormona tiroides:** Las tioamidas, el *propiltiouracilo* (*PTU*) y el *tiamazol*, se concentran en la glándula tiroides e inhiben los procesos oxidativos necesarios para la yodación de los grupos tirosil y el acoplamiento de las yodotirosinas para formar T_3 y T_4 (v. fig. 23.6). El *PTU* también puede bloquear la conversión de T_4 a T_3. [Nota: estos fármacos carecen de efecto sobre la tiroglobulina que ya se encuentra almacenada en la glándula; por lo tanto, la observación de los efectos clínicos de estos principios activos puede retrasarse hasta que se agoten los depósitos de tiroglobulina (v. fig. 23.8).] Las tioamidas se absorben bien en el aparato digestivo, pero su semivida es breve. Es necesario administrar varias dosis diarias de *PTU*, pero basta con una sola dosis de *tiamazol* debido a la duración de sus efectos antitiroideos. Los efectos de estos fármacos comienzan lentamente y por eso no son eficaces para el tratamiento de la crisis hipertiroidea (v. más adelante). Pueden producirse recaídas. Los efectos adversos, relativamente raros, consisten en agranulocitosis, exantema y edemas.

3. **Crisis hipertiroidea:** Los antagonistas adrenérgicos β que carecen de actividad simpaticomimética, como el *propranolol*, son eficaces para combatir la estimulación simpática generalizada que ocurre en el hipertiroidismo. La administración i.v. es eficaz para tratar la tormenta tiroides. En los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca grave o asma, una alternativa consiste en administrar *diltiazem*, que bloquea los canales de calcio. Otras sustancias que se utilizan en el tratamiento de la crisis hipertiroidea son el *PTU* (inhibe la conversión periférica de T_4 en T_3, que en cambio no se consigue con el *tiamazol*), los *ioduros* y los glucocorticoides (como protección frente al choque).

4. Bloqueo de la liberación de hormona: Una dosis farmacológica de *yoduro* inhibe la iodación de las tirosinas (el denominado «efecto agudo de Wolff-Chaikoff»), pero este efecto sólo dura unos pocos días. Como característica más importante, el *yoduro* inhibe la liberación de hormonas tiroideas a partir de la tiroglobulina por mecanismos todavía no bien conocidos. En la actualidad, el *yoduro* se utiliza raras veces como tratamiento único. Sin embargo, se emplea para tratar las crisis tirotóxicas potencialmente letales (crisis hipertiroidea) o antes de la cirugía, debido a que reduce la vascularización de la glándula. El *yoduro* no es útil para el tratamiento a largo plazo, ya que la glándula tiroides deja de responder al fármaco después de algunas semanas. El *yoduro* se administra por v.o. Los efectos adversos son relativamente leves: molestias bucofaríngeas, tumefacción lingual o laríngea, exantemas, ulceraciones de las mucosas y sabor metálico en la boca.

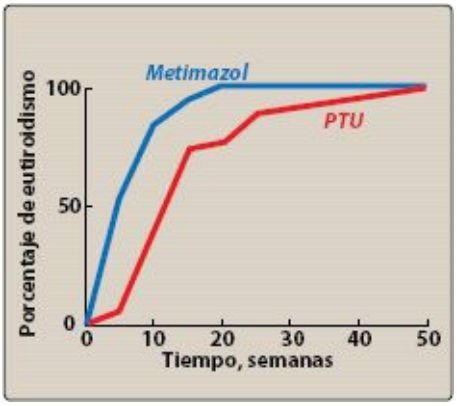


Figure 23.8
Tiempo necesario para que los pacientes con hipotiroidismo de Graves se hagan eutiroideos, con concentraciones séricas normales de T4 y T3.

Porcentaje de eutiroidismo

Elija la MEJOR respuesta.

23.1 Los síntomas de hipertiroidismo incluyen todos los siguientes, a excepción de:

A. taquicardia.
B. nerviosismo.
C. escasa resistencia al frío.
D. emaciación.
E. temblores.

Respuesta correcta = C. Los individuos hipertiroideos presentan a menudo un exceso de producción de calor. Las otras opciones son síntomas de hipertiroidismo.

23.2 ¿Cuál de los siguientes fenómenos describe más adecuadamente el efecto del propiltiouracilo sobre la producción de hormona tiroides?

A. Bloquea la liberación de hormona liberadora de tirotropina.
B. Inhibe la captura de yodo por las células tiroideas.
C. Evita la liberación de hormona tiroides a partir de la tiroglobulina.
D. Bloquea la yodación y el acoplamiento de las tirosinas en tiroglobulina para formar hormonas

tiroideas.

E. Bloquea la liberación de hormonas en la glándula tiroides.

Respuesta correcta = D. El propiltiouracilo bloquea la síntesis de hormonas tiroideas, pero no influye en la captura de yoduro ni en la escisión proteolítica de la tiroglobulina o la liberación de hormonas en la glándula tiroides. Las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH en la hipófisis anterior.

23.3 El hipertiroidismo puede tratarse con todas las moléculas siguientes, a excepción de:

A. Triyodotironina.

B. Extirpación quirúrgica de la glándula tiroides.

C. Yoduro.

D. Propiltiouracilo.

E. Tiamazol.

Respuesta correcta = A. La triyodotironina es una hormona tiroides que se produce en exceso en caso de hipertiroidismo. Las otras opciones son tratamientos para el hipertiroidismo.

23.4 ¿Cuál de las siguientes hormonas no es un péptido y, por tanto, se puede administrar por v.o.?

A. ACTH.

B. Hormona de crecimiento.

C. GnRH.

D. Tiroxina.

E. CRH.

Respuesta correcta = D. Aunque la tiroxina deriva del aminoácido tirosina, no es un péptido y es estable en el medio ácido gástrico. Las otras opciones son inapropiadas.

23.5 ¿Cuál de las siguientes sustancias se ha emparejado INCORRECTAMENTE a un uso clínico concreto?

A. Desmopresina: tratamiento de la diabetes insípida.

B. Octreotida: tratamiento de la diarrea asociada con los tumores productores de péptidos intestinales vasoactivos.

C. Oxitocina: inducción del parto.

D. hCG: tratamiento de la infertilidad en ambos sexos.

E. Pegvisomant: tratamiento de la cortedad de talla en ambos sexos.

Respuesta correcta = E. El pegvisomant es un antagonista de los receptores de la hormona de crecimiento y se utiliza para tratar la acromegalia. Las otras opciones están pareadas correctamente con sus usos clínicos.

Insulina e hipoglucemiantes orales 24

I. GENERALIDADES

El páncreas es una glándula con una función endocrina, la producción de las hormonas peptídicas *insulina*, glucagon y somatostatina, y con una función exocrina, la elaboración de enzimas digestivas. Las hormonas peptídicas se secretan a partir de células localizadas en los islotes de Langerhans (las células β producen *insulina*; las células α, glucagon, y las células δ, somatostatina). Estas hormonas desempeñan papeles importantes en la regulación de las actividades metabólicas del organismo, especialmente la homeostasis de la glucemia.[1] La hiperinsulinemia (p. ej., por insulinoma) puede producir una grave hipoglucemia. La carencia absoluta o relativa de *insulina*, como ocurre en la diabetes mellitus, puede ocasionar una grave hiperglucemia que, si no se trata, provoca retinopatía, nefropatía, neuropatía y complicaciones cardiovasculares. La administración de preparados de *insulina* o de hipoglucemiantes orales (fig. 24.1) puede prevenir la morbilidad y reducir la mortalidad asociadas con la diabetes.

II. DIABETES MELLITUS

La incidencia de diabetes mellitus está aumentando rápidamente en Estados Unidos y a escala mundial. Se estima que la padecen más de 180 millones de personas en todo el mundo y cabe esperar que la cifra se duplique hacia el año 2030. En Estados Unidos se estima que padecen diabetes unos 21 millones de personas y es una causa principal de morbilidad y mortalidad. La diabetes no es una sola enfermedad, sino un grupo heterogéneo de síndromes que se caracterizan por la elevación de la glucemia a causa de una carencia relativa o absoluta de *insulina*. [Nota: con frecuencia, la liberación insuficiente de *insulina* se agrava por un exceso de glucagon.] La *American Diabetes Association* (ADA) reconoce cuatro grupos clínicos de diabetes: diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada insulinodependiente), diabetes de tipo 2 (antes llamada diabetes no insulinodependiente), diabetes gestacional y diabetes por otras causas (p. ej., defectos genéticos o inducida por medicamentos).[2] En la figura 24.2 se resumen las características de las diabetes de los tipos 1 y 2. La diabetes gestacional se define como una intolerancia a los hidratos de carbono que se inicia o reconoce por primera vez en el embarazo. Es importante mantener un buen control de la glucemia durante el embarazo, porque la diabetes gestacional no controlada puede provocar macrosomía fetal (gran tamaño corporal) y distocia de hombros (parto difícil), así como hipoglucemia neonatal. La dieta, el ejercicio y/o la administración de *insulina* son eficaces en este proceso. La *gliburida* y la *metformina* pueden ser una alternativa razonablemente segura al tratamiento con *insulina* en la diabetes gestacional, pero es necesario llevar a cabo ensayos de distribución aleatoria a gran escala para poder valorar adecuadamente la evolución del recién nacido y las pautas de dosificación óptimas.



Figura 24.1
Resumen de los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes.

[1]Véase capítulo 23 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para consultar el papel de la insulina en la homeostasis de la glucosa.
[2]Véase capítulo 25 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

	Tipo 1	Tipo 2
Edad de comienzo	Habitualmente en la infancia o pubertad	Con frecuencia después de los 35 años
Estado nutricional al comienzo	Con frecuencia hiponutrición	Habitualmente obesidad
Prevalencia	El 5-10% de los casos diagnosticados de diabetes	El 90-95% de los casos diagnosticados de diabetes
Predisposición genética	Moderada	Muy intensa
Defecto o deficiencia	Se destruyen las células β y queda suprimida la producción de insulina	Incapacidad de las células β para producir cantidades suficientes de insulina; resistencia a la insulina; otros defectos

Figura 24.2
Comparación de la diabetes de tipo 1 y 2.

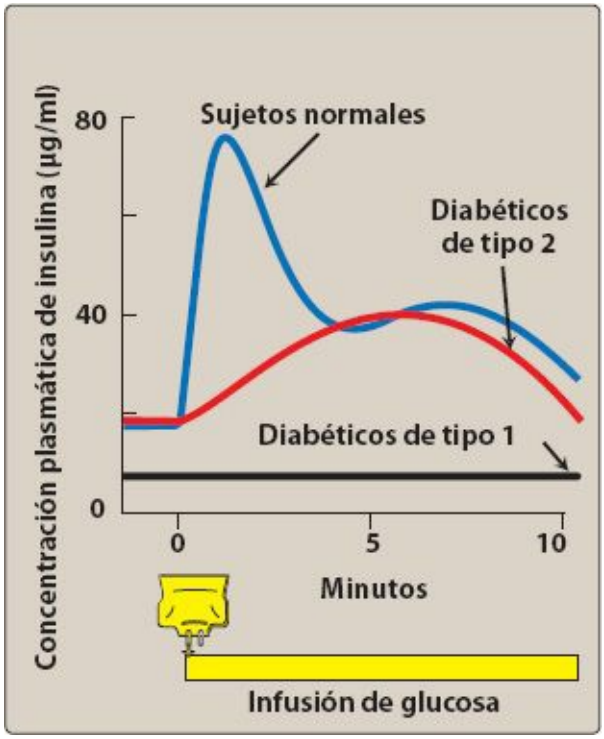


Figura 24.3
Liberación de insulina en respuesta a una carga i.v. de glucosa en los sujetos normales y en los pacientes diabéticos.

A. Diabetes de tipo 1

La diabetes de tipo 1 suele afectar a los individuos en la edad puberal o a comienzos de la vida adulta. Puede que algunas formas latentes hagan su aparición en épocas más tardías. La enfermedad se caracteriza por un déficit absoluto de *insulina* causado por una necrosis masiva de las células β. La pérdida funcional de estas células suele atribuirse a procesos autoinmunitarios dirigidos contra dichas células. Estos procesos pueden desencadenarse por una invasión vírica o por la acción de toxinas químicas. Al destruirse las células β, el páncreas deja de responder a la glucosa y los diabéticos de tipo 1 presentan los síntomas clásicos la deficiencia de *insulina* (polidipsia, polifagia, poliuria y adelgazamiento). La diabetes de tipo 1 requiere la administración de *insulina* exógena para evitar el estado catabólico resultante de y caracterizado por la hiperglucemia y la cetoacidosis potencialmente letal.

1. **Causa de la diabetes de tipo 1:** Normalmente, en el período de postabsorción se mantienen concentraciones basales bajas de *insulina* circulante mediante la secreción constante de las células β. Así se suprimen la lipólisis, la proteólisis y la glucogenólisis. En el plazo de 2 min, tras la ingestión de un alimento, se produce una descarga de secreción de *insulina* en respuesta al aumento transitorio de las concentraciones circulantes de glucosa y aminoácidos. Este efecto dura hasta 15 min y va seguido de la secreción posprandial de *insulina*. El diabético de tipo 1 carece prácticamente de células β funcionales y, por lo tanto, no puede mantener un nivel basal de secreción de *insulina*, ni tampoco es capaz de responder frente a las variaciones en los elementos energéticos circulantes (fig. 24.3). El desarrollo y la progresión de neuropatía, neuropatía y retinopatía están directamente relacionados con el grado de control glucémico (medido por las concentraciones de glucosa y/o hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}]).[3]

2. **Tratamiento:** El diabético de tipo 1 depende del aporte exógeno (inyectado) de *insulina* para controlar la hipoglucemia, evitar la cetoacidosis y mantener concentraciones aceptables de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). [Nota: la tasa de formación de HbA_{1c} es proporcional a la concentración media de glucosa durante los 3 meses anteriores; la HbA_{1c} es pues un parámetro para determinar el grado de normalización de la glucemia alcanzado con el tratamiento en los diabéticos.] El objetivo de la administración de *insulina* en la diabetes de tipo 1 es mantener las concentraciones de glucosa en sangre lo más próximas posible a la concentración normal, así como evitar amplias oscilaciones de la glucemia que pueden contribuir a las complicaciones a largo plazo. El uso de monitores de glucemia para uso doméstico facilita los controles frecuentes y el tratamiento con inyecciones de *insulina*. La infusión s.c. continua de *insulina*, también denominada bomba de *insulina*, es otro método para el aporte insulínico. Este sistema de administración puede ser más cómodo para algunos pacientes, ya que elimina las múltiples inyecciones diarias de la hormona. La bomba se programa para aportar una tasa basal de secreción de *insulina* y también permite que el paciente se inyecte un bolo para compensar valores elevados de glucemia, o en previsión de las necesidades posprandiales. Se están investigando actualmente otros métodos para aportar *insulina* por vía transdérmica, bucal e intranasal. La amilina es una hormona que se secreta conjuntamente con la *insulina* a partir de las células β pancreáticas tras la ingestión de alimento. La *pramlintida*, un análogo sintético de la amilina, puede utilizarse como auxiliar del tratamiento con *insulina*.

[3]Véase capítulo 3 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la hemoglobina A_{1c}.

B. Diabetes de tipo 2

La mayoría de los diabéticos son del tipo 2. En este caso, la enfermedad no se debe a procesos inmunitarios o a virus, sino que depende de factores genéticos, la edad, la obesidad y la resistencia periférica a la *insulina*. Las alteraciones metabólicas son más leves que en el tipo 1 (p. ej., típicamente, los pacientes de tipo 2 no presentan cetosis), pero las consecuencias clínicas a largo plazo pueden ser tan devastadoras como en la diabetes de tipo 1 (p. ej., las complicaciones vasculares y la subsiguiente infección que puede conducir a amputaciones en las extremidades inferiores).

1. **Cause:** En la diabetes de tipo 2, las células β del páncreas conservan cierta función, pero la variable secreción de *insulina* es insuficiente para mantener la homeostasis de la glucosa (v. fig. 24.3). La masa de las células β puede reducirse gradualmente. A diferencia de la diabetes de tipo 1, los pacientes suelen ser obesos. [Nota: no todos los individuos obesos se convierten en diabéticos.] La diabetes de tipo 2 va acompañada con frecuencia de una insensibilidad de los órganos blanco a la *insulina* endógena o exógena (fig. 24.4). Se considera que esta resistencia a la *insulina* es una de las causas principales de este tipo de diabetes.

2. **Tratamiento:** El objetivo del tratamiento de la diabetes de tipo 2 consiste en mantener las concentraciones de glucosa en sangre dentro de los límites normales y evitar el desarrollo de complicaciones a largo plazo. La reducción de peso, el ejercicio y las modificaciones en la dieta disminuyen la resistencia a la *insulina* y corrigen la hiperglucemia de la diabetes tipo 2 en algunos pacientes. Sin embargo, la mayoría de ellos depende del tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes orales. A medida que progresa la enfermedad, la función de las células β va disminuyendo y se hace necesario el tratamiento con *insulina* para alcanzar concentraciones séricas de glucosa satisfactorias (fig. 24.5).

III. INSULINA Y SUS ANÁLOGOS

La *insulina* es una hormona polipeptídica que consta de dos cadenas de polipéptidos interconectadas por enlaces disulfuro. Se sintetiza en forma de precursor (proinsulina), el cual experimenta una escisión proteolítica que da lugar a *insulina* y a un péptido C, secretados por las células β del páncreas.[4] [Nota: los pacientes de tipo 2 secretan cantidades elevadas de proinsulina. Mediante radioinmunoanálisis no se puede diferenciar entre la proinsulina y la *insulina*, razón por la que estos pacientes pueden tener concentraciones de hormona activa más bajas de lo que indican los resultados del análisis. La medición del péptido C circulante ofrece un índice más adecuado de las concentraciones reales de *insulina*.]

A. Secreción de insulina

La secreción de *insulina* está regulada no sólo por la glucemia, sino también por ciertos aminoácidos, por otras hormonas (v. más adelante, hormonas gastrointestinales) y por mediadores del sistema nervioso autónomo. La secreción suele desencadenarse cuando las concentraciones de glucosa en sangre son elavadas, y ésta es captada por los transportadores de glucosa hasta las células β del páncreas, donde experimenta una fosforilación por la glucocinasa, que actúa como

sensor de glucosa. Los productos del metabolismo de la glucosa penetran en la cadena respiratoria mitocondrial y generan trifosfato de adenosina (ATP). El aumento en las concentraciones de ATP bloquea los canales de potasio e induce la despolarización de la membrana y la entrada de calcio, que origina una exocitosis pulsátil de *insulina*. Las sulfonilureas y las meglitinidas deben su efecto hipoglucemiante a la inhibición de los canales de potasio. [Nota: la glucosa parenteral tiene un efecto más débil sobre la secreción de *insulina*, en comparación con la glucosa oral, debido a que esta última estimula la producción de hormonas digestivas en el intestino, que a su vez estimulan la secreción de *insulina* en el páncreas.]

[4]Véase capítulo 23 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para obtener información sobre la síntesis y secreción de insulina.

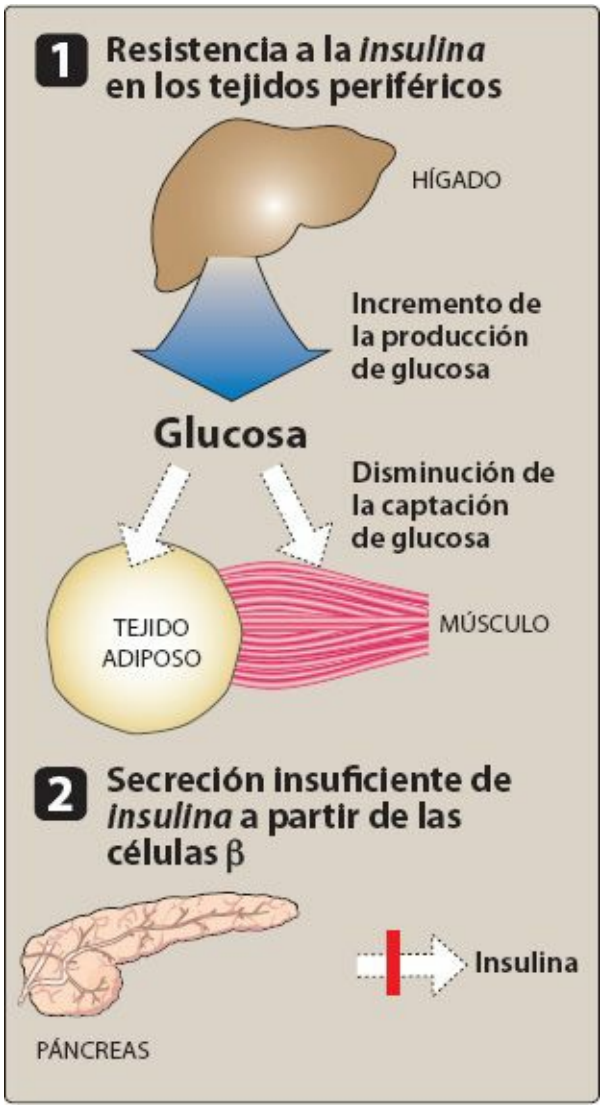


Figura 24.4
Principales factores que contribuyen a la hiperglucemia observada en la diabetes de tipo 2.

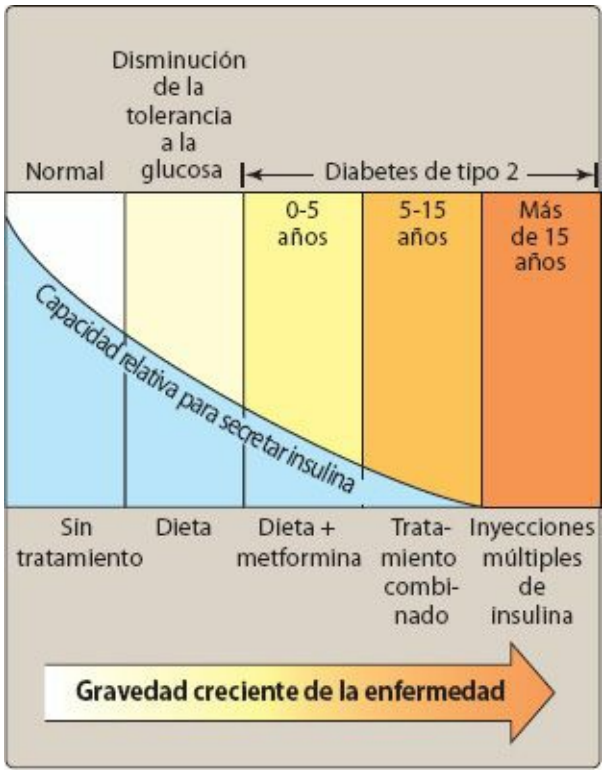


Figura 24.5
Duración de la diabetes mellitus de tipo 2, suficiencia de la insulina endógena y secuencia terapéutica recomendada.

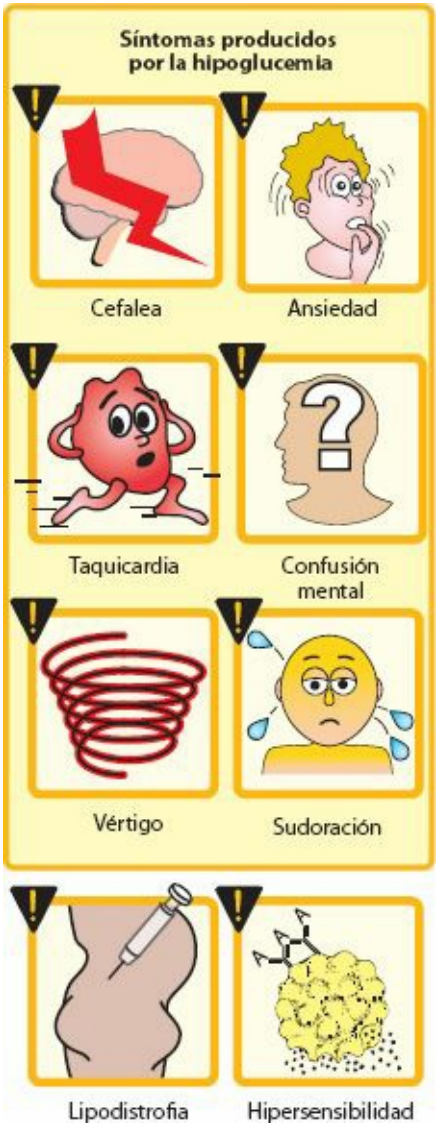


Figura 24.6
Efectos adversos observados con la insulina. [Nota: la lipodistrofia es una atrofia o hipertrofia local del tejido adiposo subcutáneo en el lugar de las inyecciones.]

B. Fuentes de insulina

La *insulina* humana se produce por tecnología de ADN recombinante a partir de cepas especiales de *Escherichia coli* o levaduras alteradas genéticamente para que contengan el gen de la *insulina* humana. A través de modificaciones de la secuencia de aminoácidos de la *insulina* humana se han producido insulinas con diferentes propiedades farmacológicas. Por ejemplo, la acción de tres de estas insulinas (*lispro*, *aspart* y *glulisina*) es de comienzo más rápido y duración más breve que la *insulina* regular, porque no se agregan ni forman complejos. En cambio, la *glargina* y el *detemir* son insulinas de larga duración que después de la inyección consiguen niveles prolongados y estables de la hormona.

C. Administración de la insulina

Como la *insulina* es un polipéptido, se degrada en el aparato digestivo si se toma por v.o. Por lo tanto, se administra generalmente por vía s.c. [Nota: en las emergencias hiperglucémicas se inyecta *insulina* regular por vía i.v.] La infusión s.c. continua de *insulina* se ha popularizado porque evita las múltiples inyecciones diarias. Los preparados de *insulina* varían principalmente en cuanto al intervalo de comienzo de la acción y a la duración de ésta. Estas variaciones se deben a diferencias

en las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos. La dosis, el lugar de la inyección, la irrigación sanguínea, la temperatura y el ejercicio físico pueden influir en la duración de la acción de los diversos preparados. La *insulina* es inactivada por su enzima degradadora (también denominada insulina proteasa), que se localiza principalmente en el hígado y el riñón.

D. Reacciones adversas a la insulina

Los síntomas de hipoglucemia son las reacciones adversas más graves y frecuentes después de dosis excesivas de *insulina* (fig. 24.6). Es frecuente que los diabéticos de larga duración o crónicos no produzcan cantidades suficientes de las hormonas contrarreguladoras (glucagon, adrenalina, cortisol y hormona de crecimiento), que son una defensa eficaz frente a la hipoglucemia. Otras reacciones adversas consisten en aumento de peso, lipodistrofia (menos frecuente con la *insulina* humana), reacciones alérgicas y reacciones locales en el lugar de la inyección. En los diabéticos con insuficiencia renal puede ser necesario ajustar las dosis de *insulina.*

IV. PREPARADOS DE INSULINA Y TRATAMIENTO

Es importante que cualquier cambio que se efectúe en el tratamiento con *insulina* se realice cuidadosamente y bajo la supervisión del clínico, prestando estricta atención a la dosis. En la figura 24.7 se resumen el comienzo de la acción, la cronología del pico máximo y la duración de acción de los diversos tipos de *insulina* que se utilizan en la actualidad.

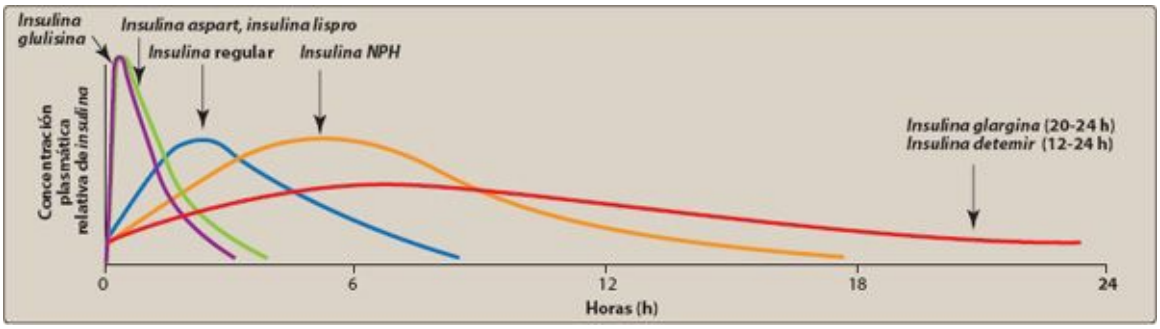


Figura 24.7
Comienzo y duración de la acción de la *insulina* humana y sus análogos. NPH, protamina neutra Hagedorn.

A. Preparados de insulina de acción rápida y breve

En esta categoría se incluyen cuatro clases de preparados de *insulina*: *insulina* regular, *insulina lispro, insulina aspart* e *insulina glulisina*. La *insulina* regular es un preparado de *insulina zinc* soluble de acción breve. Suele administrarse por vía s.c. (o i.v. en situaciones urgentes) y reduce rápidamente la glucemia (fig. 24.8). Las *insulinas* regular, *lispro* y *aspart* se clasifican en la categoría B de riesgo para el embarazo. La *insulina glulisina* no se ha estudiado en el embarazo. Las *insulinas lispro, aspart* y *glulisina* se catalogan como de acción rápida porque su acción se inicia de modo rápido y es corta. Estos fármacos ofrecen unas pautas de tratamiento más flexibles y se asocian a un riesgo menor de hipoglucemia. La *insulina lispro* difiere de la *insulina* regular en que la lisina y la prolina están invertidas en las posiciones 28 y 29 de la cadena B. Esto acelera la absorción tras la inyección s.c. en comparación con la *insulina* regular; como consecuencia, la *insulina lispro* actúa más rápidamente, y la concentración máxima se alcanza entre los 30 y los 90 min tras la inyección, en comparación con los 50-120 min necesarios para la *insulina* regular. La acción de la *insulina lispro* es más breve. La *insulina aspart* y la *insulina glulisina* tienen

propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las de la *insulina lispro*. Se administran para simular la liberación prandial (a la hora de las comidas) de *insulina*, y habitualmente no se utilizan solas, sino con una *insulina* de acción más prolongada para lograr un control más adecuado de la glucemia; se administran por vía s.c., como la *insulina* regular. La *insulina lispro* suele administrarse 15 min antes de una comida, o inmediatamente después de la misma, mientras que la *glulisina* puede administrarse 15 min antes de una comida o durante los 20 min siguientes a su inicio. La *insulina aspart* debe administrarse inmediatamente antes de la comida. Todas las formulaciones de acción rápida son adecuadas para la administración i.v., aunque la *insulina* regular es la que suele emplearse por esta vía. Las *insulinas lispro, aspart* y *glulisina* pueden utilizarse también en bombas externas de *insulina.*

B. Insulina de acción intermedia

La *insulina protamina neutra Hagedorn* (*NPH*)es una suspensión de *insulina zinc* cristalina combinada con un polipéptido cargado positivamente, la protamina, a un pH neutro. [Nota: otro nombre de este preparado es el de *insulina isófana*.] Su acción tiene una duración intermedia como consecuencia del retraso en la absorción de la *insulina* por su conjugación con la protamina y la formación de un complejo menos soluble. La *insulina NPH* sólo debe administrarse por vía s.c. (nunca i.v.); es útil para el tratamiento de todas las formas de diabetes, excepto en caso de cetoacidosis o de emergencias por hiperglucemia. Se utiliza para el control basal y suele administrarse junto con *insulina* de acción rápida o breve para el control a las horas de las comidas. [Nota: está disponible un compuesto similar, denominado *insulina protamina neutra lispro* (*NPL*), que sólo se utiliza en combinación con la *insulina lispro* (v. más adelante).] En la figura 24.8 se muestran tres de las numerosas pautas que emplean combinaciones de insulinas.

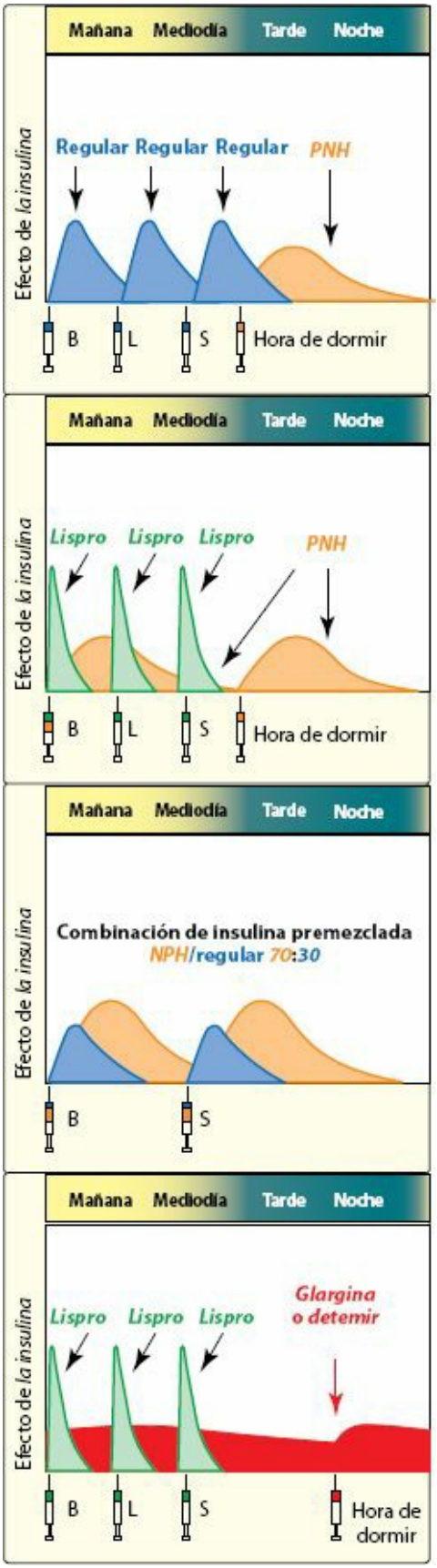


Figure 24.8
Ejemplo de tres pautas que proporcionan un reemplazamiento prandial y basal de *insulina*. S, cena; L, comida; B, desayuno; NPH, protamina neutra Hagedorn.

C. Preparados de insulina de acción prolongada

1. **Insulina glargina:** El punto isoeléctrico de la *insulina glargina* es más bajo que el de la *insulina* humana, y por esta razón precipita en el lugar de la inyección y se prolongan sus efectos. Su

comienzo es más lento que el de la *insulina NPH* y su efecto hipoglucémico, estable y prolongado, sin pico máximo (v. fig. 24.7). Como las demás insulinas, debe administrarse por vía s.c.

2. Insulina detemir: La *insulina detemir* posee una cadena lateral de ácidos grasos que favorecen su asociación con la albúmina. Su disociación lenta de la albúmina da lugar a una acción prolongada, similar a la de la *insulina glargina*.

D. Combinaciones de insulinas

Actualmente también se dispone de diversas combinaciones premezcladas de insulinas humanas: 70% de *insulina NPH* + 30% de *insulina* regular (v. fig. 24.8), 50% de ambas, o 75% de *insulina NPL* + 25% de *insulina lispro.*

E. Tratamiento estándar y tratamiento intensivo

El tratamiento estándar de los pacientes con diabetes mellitus es la inyección de *insulina* dos veces al día. El objetivo del tratamiento intensivo es normalizar la glucemia con inyecciones más frecuentes (tres o más veces al día, de acuerdo con los resultados obtenidos al controlar la glucemia). Con el tratamiento intensivo pueden lograrse una glucemia media de 170 mg/dl o inferior y un contenido de HbA_{1c} ≤ al 7% de la hemoglobina total. [Nota: la glucemia media normal es de unos 135 mg/dl o inferior, con un contenido de HbA_{1c} ≤ al 6%]. La frecuencia de los episodios de hipoglucemia, coma y convulsiones por exceso de *insulina* es particularmente alta con las pautas de tratamiento intensivo (fig. 24.9A). Sin embargo, en los pacientes que siguen un tratamiento intensivo se produce un número significativamente inferior de complicaciones a largo plazo de la diabetes (retinopatía, nefropatía y neuropatía), en comparación con los pacientes que reciben el tratamiento estándar (fig. 24.9B). En general, el tratamiento intensivo no debe recomendarse a pacientes con diabetes antigua, complicaciones microvasculares significativas, edad avanzada o posible hipoglucemia inadvertida. No se ha demostrado que dicho tratamiento reduzca en grado significativo las complicaciones macrovasculares de la diabetes.

V. ANÁLOGO SINTÉTICO DE LA AMILINA

La *pramlintida* es un análogo sintético de la amilina que está indicado como auxiliar del tratamiento prandial con *insulina* en los pacientes con diabetes de tipo 1 o 2. Actúa como amilinomimético y retrasa el vaciado gástrico, disminuye la secreción posprandial de glucagon y mejora la sensación de saciedad. La *pramlintida* se administra en inyección s.c. inmediatamente antes de las comidas. Al iniciar el tratamiento con este fármaco debe reducirse la dosis preprandial de *insulina* de acción rápida o breve en un 50% para evitar el riesgo de una hipoglucemia grave. La *pramlintida* no puede mezclarse en la misma jeringa con cualquier preparado de *insulina.* Los efectos adversos son principalmente de tipo digestivo, con náuseas, anorexia y vómitos. No debe administrarse *pramlintida* a pacientes con gastroparesia diabética (retraso del vaciado gástrico) o antecedentes de pérdida de la conciencia por hipoglucemia.

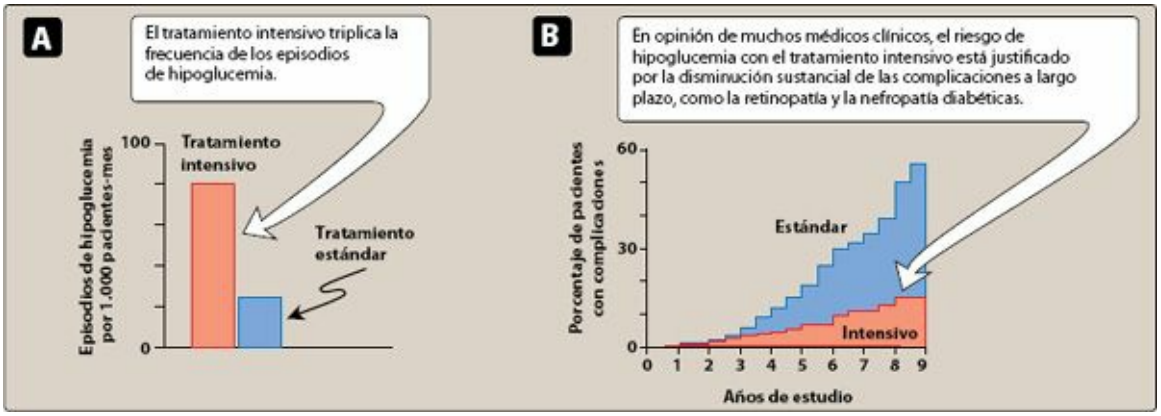


Figura 24.9

A. Efectos de un control estricto de la glucosa sobre los episodios de hipoglucemia en una población de pacientes con diabetes de tipo 1 que recibió tratamiento intensivo o tratamiento estándar. **B.** Efectos del tratamiento estándar e intensivo sobre las complicaciones a largo plazo de la diabetes.

VI. FÁRMACOS ORALES: SECRETAGOGOS DE INSULINA

Estos fármacos son útiles para el tratamiento de los pacientes con diabetes de tipo 2 que no se puede controlar sólo con la dieta. Los pacientes que con mayor probabilidad responderán bien a los hipoglucemiantes orales son los que desarrollan la diabetes después de los 40 años y con una duración de la enfermedad inferior a 5 años. Cuando la diabetes es antigua, para controlar la hiperglucemia puede ser necesario emplear una combinación de hipoglucemiantes, con o sin *insulina*. La *insulina* se añade por el progresivo declive de las células β que ocurre a causa de la enfermedad o del envejecimiento. Los hipoglucemiantes orales no deben administrarse a los pacientes con diabetes de tipo 1. En la figura 24.10 se resume la duración de acción de algunos hipoglucemiantes orales, y en la figura 24.11 se resumen algunos de los efectos adversos frecuentes que producen estos fármacos.

A. Sulfonilureas

Estos fármacos se clasifican como secretagogos de *insulina*, debido a que promueven su liberación a partir de las células β del páncreas. Los fármacos primarios que se utilizan actualmente son la *tolbutamida* y los derivados de segunda generación *glibenclamida*, *glipizida* y *glimepirida*.

1. **Mecanismos de acción de las sulfonilureas:** Sus mecanismos de acción son los siguientes: *1)* estimulan la liberación de *insulina* a partir de las células β del páncreas por bloqueo de los canales de potasio sensibles al ATP, dando lugar a una despolarización con entrada de calcio; *2)* disminuyen la producción de glucosa en el hígado, y *3)* aumentan la sensibilidad periférica a la *insulina*.

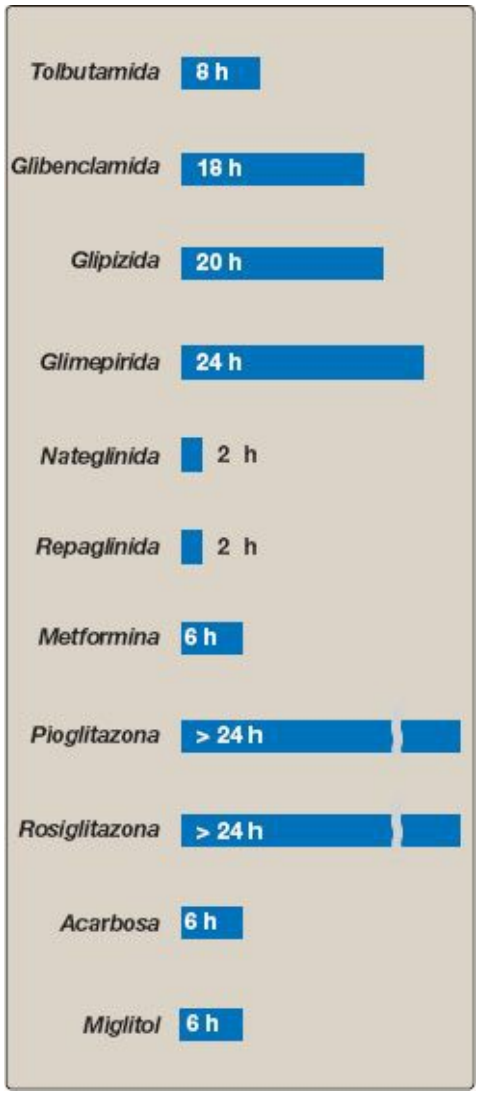


Figura 24.10
Duración de la acción de algunos hipoglucemiantes orales.

2. **Farmacocinética y destino:** Tras la administración oral, estos fármacos se unen a las proteínas plasmáticas, se metabolizan en el hígado y se excretan por el hígado o el riñón. La *tolbutamida* tiene la acción más breve (6-12 h), mientras que en los fármacos de segunda generación la duración de la acción es de unas 24 h.

3. **Efectos adversos:** Los inconvenientes de las sulfonilureas son su tendencia a producir aumento de peso, hiperinsulinemia e hipoglucemia. Deben emplearse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que el retraso en la excreción de estos fármacos, con la consiguiente acumulación, puede desencadenar una hipoglucemia. La alteración renal es un problema particular en el caso de los fármacos que se metabolizan a compuestos activos, como la *glibenclamida*. Ésta atraviesa la placenta en un grado mínimo y puede ser una alternativa razonablemente segura a la *insulina* en la diabetes gestacional. En la figura 24.12 se resumen algunas interacciones de las sulfonilureas con otros fármacos.

B. Glinidas

Esta clase de agentes incluye *repaglinida* y *nateglinida*. Aunque no son sulfonilureas, tienen acciones en común.

1. **Mecanismo de acción:** Como en el caso de las sulfonilureas, su efecto depende del funcionamiento de las células β pancreáticas. Se unen a un sitio bien definido en el receptor de sulfonilurea de los

canales de potasio sensibles a ATP, con lo que inician una serie de reacciones que culmina en la liberación de *insulina*. Sin embargo, en contraste con las sulfonilureas, las glinidas tienen inicio de acción rápido y efecto corto. Tienen especial eficacia en la liberación inicial de *insulina* que ocurre después de una comida, y se clasifican como reguladores de la glucosa posprandial. Se ha demostrado que el tratamiento combinado a base de estos fármacos y *metformina* o las glitazonas es mejor que la monoterapia con cualquiera de ellos por separado para mejorar el control glucémico. Las glinidas no deben usarse en combinación con sulfonilureas, debido a la superposición de sus mecanismos de acción.

2. Farmacocinética y destino: Estos fármacos se absorben bien por vía oral cuando se toman 1 a 30 min antes de las comidas. Ambas glinidas son metabolizadas a productos inactivos por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4; página 14) en el hígado y se excretan en la bilis.

3. Efectos adversos: Aunque estos fármacos pueden causar hipoglucemia, al parecer la incidencia de este efecto adverso es menor que en el caso de las sulfonilureas. [Nota: los fármacos que inhiben CYP3A4, como *ketoconazol*, *eritromicina* y *claritromicina*, pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la *repaglinida*, mientras que los fármacos que elevan los valores de esta enzima, como barbitúricos, *carbamazepina* y *rifampicina*, podrían tener el efecto opuesto.] Se ha informado que la *repaglinida* causa hipoglucemia grave en pacientes que también toman el hipolipemiante *gemfibrozilo*, y está contraindicado el uso simultáneo. El aumento de peso es menos problemático con las glinidas que con las sulfonilureas. Estos fármacos deben usarse con cautela en pacientes con deterioro hepático.



Figura 24.11
Algunos efectos adversos observados de los hipoglucemiantes orales.

VII. FÁRMACOS ORALES: SENSIBILIZADORES A LA INSULINA

Existen dos clases de fármacos orales, las biguanidas y las tiazolidinedionas, que mejoran la acción de la *insulina*. Estas sustancias reducen la glucemia porque mejoran la respuesta de las células diana a la *insulina* sin aumentar la secreción de la hormona en el páncreas.

A. Biguanidas

La *metformina* es la única biguanida disponible en la actualidad. Se considera un sensibilizador a la *insulina*, es decir, aumenta la captación y utilización de la glucosa en los tejidos blanco y disminuye la resistencia a la *insulina*. Al igual que las sulfonilureas, la acción de la *metformina* requiere *insulina*, pero difiere de aquellas en que no promueve la secreción de *insulina*. La hiperinsulinemia no constituye un problema, y el riesgo de hipoglucemia es mucho menor que con las sulfonilureas, ya que sólo puede ocurrir si la ingesta calórica no es suficiente o el ejercicio no se compensa con un aporte complementario de calorías.

1. **Mecanismo de acción:** El principal mecanismo de acción de la *metformina* es el descenso de la producción hepática de glucosa, principalmente por inhibición de la neoglucogénesis en este órgano. [Nota: la producción excesiva de glucosa por el hígado es la fuente principal de hiperglucemia en la diabetes tipo 2, y también es responsable de las concentraciones altas de glucosa al despertarse por la mañana.] La *metformina* también enlentece la absorción intestinal de los azúcares y mejora la captación y utilización periférica de la glucosa. Una propiedad muy importante de este fármaco es su capacidad para reducir discretamente la hiperlipidemia (disminuye las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad [LDL] y de lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] del colesterol, y aumenta las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad [HDL] del colesterol). Es posible que estos efectos no se pongan de manifiesto hasta después de 4-6 semanas de haberse iniciado el tratamiento. Los pacientes adelgazan a menudo por la pérdida de apetito. En el algoritmo de tratamiento de la ADA se recomienda la *metformina* como fármaco de elección cuando se diagnostica la diabetes de tipo 2. La *metformina* puede utilizarse sola o en combinación con otros principios activos, o con *insulina.* Se han producido casos de hipoglucemia al utilizar la *metformina* en combinación. [Nota: si se utiliza con *insulina,* puede ser necesario ajustar la dosis de ésta, ya que la *metformina* disminuye la producción de glucosa en el hígado.]

2. **Farmacocinética y destino:** La *metformina* se absorbe bien por v.o., no se une a las proteínas séricas y no se metaboliza. La excreción se realiza por la orina.

3. **Efectos adversos:** Son principalmente de tipo digestivo. La *metformina* está contraindicada en los diabéticos con patología renal y/o hepática, infarto agudo de miocardio, infecciones graves o cetoacidosis diabética. Debe usarse con cautela en los individuos mayores de 80 años o con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o alcoholismo. [Nota: los diabéticos tratados con fármacos para la insuficiencia cardíaca no deben recibir *metformina,* ya que existe un riesgo mayor de acidosis láctica.] Hay que suspender temporalmente la *metformina* en los pacientes sometidos a pruebas radiológicas diagnósticas con soluciones de contraste i.v. En raras ocasiones se produce una acidosis láctica, potencialmente letal. La administración prolongada puede interferir en la absorción de la vitamina B_{12}.



Figura 24.12
Fármacos que interactúan con las sulfonilureas.

4. Otros usos: Además del tratamiento de la diabetes de tipo 2, la *metformina* es eficaz en el síndrome del ovario poliquístico. Su capacidad para disminuir la resistencia a la *insulina* en estas mujeres puede facilitar la ovulación y, posiblemente, el embarazo.

B. Tiazolidinedionas o glitazonas

Otro grupo de fármacos sensibilizadores a la *insulina* son las tiazolidinedionas (TZD) o glitazonas. Aunque su acción requiere *insulina*, estos fármacos no promueven su liberación a partir de las células β del páncreas y no producen hiperinsulinemia. La *troglitazona* fue el primero de estos fármacos que se autorizó para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Sin embargo, se retiró del mercado después de que se produjeran algunos casos letales de hepatotoxicidad. En la actualidad están disponibles dos miembros de esta clase: *pioglitazona* y *rosiglitazona*.

1. Mecanismo de acción: Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual las TZD disminuyen la resistencia a la *insulina*, se sabe que va dirigido al receptor γ (un receptor hormonal nuclear) activado por el proliferador de los peroxisomas (PPARγ). Los ligandos para el PPARγ regulan la producción de adipocitos, así como la secreción de ácidos grasos y el metabolismo de la glucosa, y aumentan la sensibilidad a la *insulina* en el tejido adiposo, en el hígado y en los músculos esqueléticos. Las TZD mejoran la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la hipertriacilglicerolemia y las concentraciones elevadas de HbA_{1c}. Como hecho de interés, las concentraciones de LDL no se ven afectadas por la monoterapia con *pioglitazona* ni cuando se utiliza el fármaco en combinación con otros principios activos; la *rosiglitazona*, en cambio, aumenta las concentraciones de LDL. Las concentraciones de HDL aumentan con ambos fármacos. *Pioglitazona* y *rosiglitazona* pueden usarse como monoterapia o combinadas con otros hipoglucemiantes o *insulina*. Es posible que deba reducirse la dosis de *insulina* necesaria para un control adecuado de la glucosa en estas circunstancias. La ADA recomienda *pioglitazona* como una alternativa del grupo 2 (tratamiento menos bien validado) para pacientes en que la *metformina* falla o está contraindicada. La

rosiglitazona no se recomienda, debido a preocupaciones acerca de efectos adversos cardíacos (v. más adelante).

2. Farmacocinética y destino: La *pioglitazona* y la *rosiglitazona* se absorben muy bien por v.o. y se unen ampliamente a la albúmina sérica. Ambas son ampliamente metabolizadas por diferentes isoenzimas del citocromo P450 (v. pág. 14). Algunos metabolitos de la *pioglitazona* son activos. La eliminación renal de la *pioglitazona* es insignificante; la mayor parte del fármaco activo y sus metabolitos se excretan en la bilis y se eliminan por las heces. Los metabolitos de la *rosiglitazona* se excretan principalmente por la orina. No es necesario ajustar las dosis en los trastornos renales. Se recomienda no utilizar estos fármacos en las madres lactantes.

3. Efectos adversos: Debido a que se han producido casos fatales por hepatotoxicidad en los pacientes que recibían *troglitazona*, se recomienda medir inicialmente las concentraciones de las enzimas hepáticas, y luego periódicamente, en los pacientes que reciben estos medicamentos. Se han descrito muy pocos casos de toxicidad hepática por *rosiglitazona* o *pioglitazona*. Puede producirse un aumento de peso, posiblemente debido a la capacidad de las TZD para aumentar la grasa subcutánea, o por retención hídrica. [Nota: esto último puede conducir a una insuficiencia cardíaca, o empeorarla.] Las glitazonas se han asociado con osteopenia e incremento del riesgo de fracturas. En un reciente metaanálisis retrospectivo se ha observado que la *rosiglitazona* se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio y muerte por causas cardiovasculares; sin embargo, es necesario efectuar estudios prospectivos para determinar con más precisión los riesgos cardiovasculares asociados a este fármaco. Otros efectos adversos consisten en cefaleas y anemia. Las mujeres que toman anticonceptivos orales y TZD pueden quedar embarazadas, ya que las TZD reducen las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos que contienen estrógenos.

4. Otros usos: Como con la *metformina*, la mejora de la resistencia a la *insulina* que se consigue con las TZD puede dar lugar a que se reanude la ovulación en las mujeres premenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico.

VIII. FÁRMACOS ORALES: INHIBIDORES DE LA α-GLUCOSIDASA

La *acarbosa* y el *miglitol* son fármacos activos por v.o. que se utilizan para el tratamiento de los pacientes con diabetes de tipo 2.

A. Mecanismo de acción

Estos fármacos se toman al comienzo de las comidas. Su acción consiste en retrasar la digestión de los hidratos de carbono, y esto disminuye la glucemia posprandial. Ambos fármacos actúan inhibiendo irreversible-mente la α-glucosidasa unida a la membrana de las células en cepillo del borde intestinal. Esta enzima es responsable de la hidrólisis de los oligosacáridos en la glucosa y otros azúcares. [Nota: la *acarbosa* inhibe también la α-amilasa pancreática e interfiere en la disociación del almidón en oligosacáridos.] De este modo, los inhibidores de la α-glucosidasa frenan el ascenso posprandial de la glucemia. A diferencia de otros hipoglucemiantes orales, estos fármacos no estimulan la liberación de *insulina* ni potencian la acción de ésta en los tejidos blanco, de modo que empleados como monoterapia no causan hipoglucemia. Al utilizarlos en combinación con sulfonilureas o *insulina*, en cambio, puede aparecer hipoglucemia. [Nota: es importante que el paciente hipoglucémico reciba glucosa y no sacarosa, porque estos fármacos inhiben también la sacarosa.]

B. Farmacocinética y destino

La *acarbosa* se absorbe mal. Es metabolizada principalmente por las bacterias intestinales, y algunos de sus metabolitos se absorben y luego se excretan por la orina. Por otra parte, el *miglitol* se absorbe muy bien, pero carece de efectos sistémicos. Se excreta sin cambios por el riñón.

C. Efectos adversos

Los principales efectos adversos consisten en meteorismo, diarrea y calambres abdominales. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, úlceras del colon u obstrucción intestinal no deben recibir estos fármacos.

IX. FÁRMACOS ORALES: INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA IV

La *sitagliptina* y la *saxagliptina* son inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) activos por vía oral que se usan en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Se encuentran en desarrollo otros agentes de esta categoría.

A. Mecanismo de acción

Estos fármacos inhiben la enzima DPP-IV, responsable de la desactivación de hormonas incretinas como el péptido glucagonoide 1 (GLP-1). La prolongación de la actividad de las incretinas eleva la liberación de *insulina* en respuesta a los alimentos y reduce la secreción inapropiada de glucagon. Los inhibidores de DPP-IV pueden usarse como monoterapia o en combinación con una sulfonilurea, *metformina*, glitazonas o *insulina*.

B. Farmacocinética y destino

Los inhibidores de DPP-IV se absorben bien por la vía oral. El alimento no afecta el grado de absorción. La mayor parte de una dosis de *sitagliptina* se excreta sin cambio en la orina. La *saxagliptina* se metaboliza vía CYP450 3A4/5 a un metabolito activo. La principal vía de eliminación de la *saxagliptina* y el metabolito es renal. Se recomienda ajustar la dosis de ambos inhibidores de DPP-IV en el caso de pacientes con disfunción renal.

C. Efectos adversos

En general, los inhibidores de DPP-IV son bien tolerados, y los efectos adversos más comunes son nasofaringitis y cefalea. La frecuencia de hipoglucemia es comparable a la que se observa con placebo cuando esos fármacos se usan como monoterapia o en combinación con *metformina* o *pioglitazona*. Ha ocurrido pancreatitis con el uso de *sitagliptina*. Los inhibidores fuertes de CYP450 3A4/5, como *nelfinavir*, *atazanavir*, *ketoconazol* y *claritromicina*, podrían elevar la concentración de *saxagliptina*. Por tanto, deben usarse dosis menores de esta última.

X. ANÁLOGOS DE LA INCRETINA

La administración oral de glucosa da lugar a una secreción de *insulina* mayor de la que se produce cuando se inyecta por vía i.v. una cantidad igual de glucosa. Este efecto se denomina «efecto incretina» y parece ser que en la diabetes de tipo 2 se produce con menor intensidad. El efecto de la incretina se debe a que el intestino libera hormonas incretinas, notablemente GLP-1 y polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, en respuesta a una comida. Las hormonas incretinas son responsables del 60 a 70 % de la secreción posprandial de insulina. *Exenatida* y *liraglutida* son miméticos de incretina inyectables empleados en pacientes con diabetes tipo 2. Estos fármacos pueden usarse como tratamiento coadyuvante en pacientes que no han alcanzado un control glucémico adecuado con una sulfonilurea, *metformina*, una glitazona o alguna combinación de ellas.

A. Mecanismo de acción

La *exenatida* es un fármaco semejante a la incretina que tiene una secuencia de polipéptidos homóloga de la de GLP-1. La *exenatida* no sólo mejora la secreción de *insulina* dependiente de glucosa, sino que también enlentece el tiempo de vaciado gástrico, disminuye la ingestión de alimentos, reduce la secreción posprandial de glucagon y promueve la proliferación de las células β. Como consecuencia, se reduce el aumentode peso y la hiperglucemia posprandial, así como las concentraciones de HbA_{1c}.

B. Farmacocinética y destino

Dado que son polipéptidos, *exenatida* y *liraglutida* deben administrarse por vía subcutánea. La *liraglutida* se une con fuerza a proteína y tiene semivida prolongada, lo cual permite la administración una vez al día sin importar las comidas. La *exenatida* se elimina principalmente por filtración glomerular y tiene semivida mucho más corta. Debido a esta corta duración del efecto, la *exenatida* debe inyectarse dos veces al día en los 60 min previos a las comidas de la mañana y la noche. Se investiga un preparado para administrar una vez a la semana. La exenatida debe evitarse en pacientes con deterioro renal grave.

C. Efectos adversos

De modo similar a como ocurre con la *pramlintida*, los principales efectos adversos de los miméticos de la incretina consisten en náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento. Debido a la naturaleza peptídica de los miméticos de la incretina, los pacientes pueden producir anticuerpos contra estos fármacos. En la mayoría de los casos los anticuerpos no reducen la eficacia del fármaco ni aumentan los efectos adversos. *Exenatida* y *liraglutida* se han vinculado con pancreatitis. Debe recomendarse a los pacientes que suspendan estos fármacos y contacten a su prestador de servicios de salud de inmediato si experimentan dolor abdominal intenso. La *liraglutida* produce tumores tiroideos de células C en ratones. Sin embargo, se desconoce si provoca estos tumores o carcinoma tiroideo en seres humanos.

En la figura 24.13 se resumen los antidiabéticos orales.

En la figura 24.14 se presentan los lineamientos terapéuticos para la diabetes tipo 2.

CLASES DE FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFECTO SOBRE LA INSULINA DEL PLASMA	RIESGO DE HIPO-GLUCEMIA	COMENTARIOS
Sulfonilureas de primera generación *Tolbutamida*	Estimula la secreción de insulina	↑	Sí	Eficacia bien demostrada Puede haber aumento de peso
Sulfonilureas de segunda generación *Glipizida* *Glibenclamida* *Glimepirida*	Estimulan la secreción de insulina	↑	Sí	Eficacia bien demostrada Puede haber aumento de peso
Meglitinidas *Nateglinida* *Repaglinida*	Estimulan la secreción de insulina	↑	Sí (raras veces)	Acción breve, con menos hipoglucemia nocturna o si no se ingiere una comida. Efecto posprandial
Biguanidas *Metformina*	Disminuye la producción endógena de glucosa en el hígado	↓	No	Fármaco de elección en la diabetes de tipo 2. Eficacia bien demostrada. Puede haber pérdida de peso. Conviene dosificación diaria. Muchas contraindicaciones. Controlar la función renal.
Tiazolidinodionas (glitazonas) *Pioglitazona* *Rosiglitazona*	Se unen al receptor γ, activado por el proliferador de los peroxisomas, en el músculo, en el tejido adiposo y en el hígado para disminuir la resistencia a la insulina	↓↓	No	Eficaces en los pacientes muy resistentes a la insulina. Administración una vez al día con la *pioglitazona*. Controlar la función hepática.
Inhibidores de la α-glucosidasa *Acarbosa* *Miglitol*	Disminuyen la absorción de la glucosa	⇔	No	Tomar con las comidas. Efectos adversos gastrointestinales.
Inhibidores de la DPP-IV *Sitagliptina* *Saxagliptina*	Aumenta la liberación de insulina dependiente de glucosa, disminuye la secreción de glucagon	↑	No	Administración una vez al día. Puede tomarse con los alimentos o sin ellos. Bien tolerada.
Miméticos de incretina *Exenatida* *Liraglutida*	Aumento de la liberación de insulina dependiente de glucosa; disminución de la secreción de glucagón; hace más lento el vaciamiento gástrico; aumenta la saciedad.	↑	No	Debido a su corta duración de la acción, se debe inyectar la exenatida dos veces al día en un lapso de 60 minutos antes de los alimentos de la mañana y la tarde.

Figura 24.13
Resumen de los fármacos orales que se emplean para tratar la diabetes. ⇔ = cambio escaso o nulo.

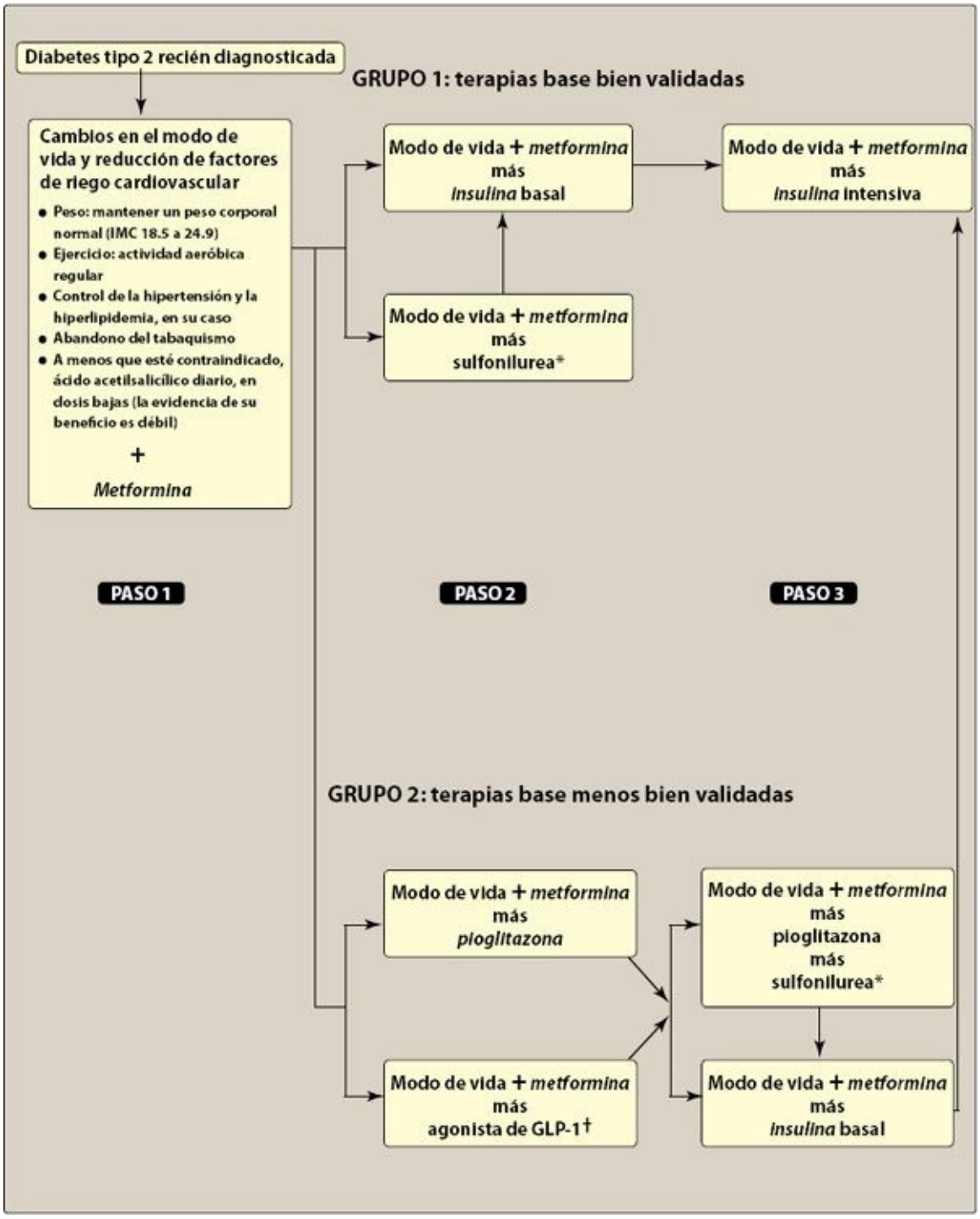


Figura 24.14
Lineamientos terapéuticos para la diabetes tipo 2. *Sulfonilureas aparte de *gliburida* o *clorpropamida*. †El uso clínico no ha sido suficiente para tener certeza acerca de la seguridad.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

24.1 A una mujer de 50 años se le diagnostica diabetes de tipo 2 y se le prescribe metformina. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es una característica de esta medicación?

A. La metformina es inapropiada para el manejo inicial de tipo 2.

B. La metformina disminuye la producción hepática de glucosa.

C. La metformina se metaboliza a un compuesto activo.

D. Se han identificado numerosas interacciones farmacológicas.

D. La metformina no debe ser combinado con sulfo

E. Los pacientes suelen aumentar de peso.

Respuesta correcta = B. La metformina actúa inhibiendo la gluconeogénesis hepática. Es el fármaco inicial preferido para la diabetes tipo 2. No se metaboliza. Puede combinarse con sulfonilureas, insulina o tiazidas. A diferencia de lo que ocurre con sulfonilureas e insulina, el aumento de peso no es un efecto adverso, y algunos pacientes incluso lo pierden debido a efectos secundarios gastrointestinales.

24.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta para el tratamiento con insulina glargina?

A. Se usa principalmente para controlar la hiperglucemia posprandial.

B. No debe combinarse con cualquier otra insulina.

C. La duración prolongada de la actividad se debe a la lenta disociación de la albumina.

D. No debe usarse en un régimen con insulina lispro o glulisina.

E. Puede administrarse por vía intravenosa en casos de urgencia.

Respuesta correcta = D. La insulina glargina es una insulina de acción prolongada. Se libera lentamente a nivel subcutáneo y no presenta un pico máximo. Por su baja concentración y su acción prolongada, la insulina glargina simula la secreción basal de insulina. Se utiliza en combinación con otras insulinas, por ejemplo con insulina lispro. No se emplea en el tratamiento de las embarazadas diabéticas, debido a que aumenta el factor I de crecimiento semejante a la insulina, y este aumento se ha relacionado con algunos tumores.

24.3 ¿Cuál de las siguientes clases de hipoglucemiantes se asocia con la capacidad para disminuir la resistencia a la insulina?

A. Inhibidores de la α-glucosidasa.

B. Hormonas digestivas.

C. Meglitinidas.

D. Sulfonilureas.

E. Tiazolidinodionas.

Respuesta correcta = E. Sensibilizadores a insulina como las TZD (y metformina) tienen la capacidad de reducir la resistencia a la insulina. Los inhibidores de la glucosidasa ąactúan demorando la absorción de carbohidratos. Los inhibidores de DPP-IV actúan inhibiendo la degradación de incretinas. Meglitinidas y sulfonilureas reducen la glucemia incrementando la secreción de insulina.

24.4 A una mujer de 64 años con historia de diabetes de tipo 2 se le diagnostica insuficiencia cardíaca. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería una mala elección para controlar su diabetes?

A. Exenatida.

B. Gliburida.

C. Nateglinidina.

D. Rosiglitazona.

E. Sitagliptina.

Respuesta correcta = D. Las tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) pueden causar retención de líquido y empeorar una insuficiencia cardíaca. En pacientes con esta afección deben usarse con cautela, o no usarse. Exenatida, gliburida, nateglinida y sitagliptina no requieren precauciones de uso en esos pacientes.

Estrógenos yandrógenos 25

I. GENERALIDADES

Las hormonas sexuales producidas por las gónadas son necesarias para la concepción, la maduración embrionaria y el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios en la pubertad. Su actividad en las células blanco está modulada por receptores. Las hormonas gonadales se utilizan como tratamiento restitutivo, con fines anticonceptivos y en el tratamiento de los síntomas menopáusicos. Existen diversos antagonistas eficaces en la quimioterapia anticancerosa. Todas las hormonas gonadales se sintetizan a partir del precursor, el colesterol, a través de una serie de pasos que incluyen el acortamiento de la cadena hidrocarbonada lateral y la hidroxilación del núcleo esteroide. La aromatización es el último paso en la síntesis de los estrógenos. [1] En la figura 25.1 se enumeran las hormonas esteroideas descritas en este capítulo.

II. ESTRÓGENOS

E l *estradiol*, conocido también como *17*β-*estradiol*, es el estrógeno más potente producido y segregado por el ovario. Es el principal estrógeno en la mujer premenopáusica. La *estrona* es un metabolito del *estradiol*, y tiene una potencia estrogénica que es aproximadamente la tercera parte de la que posee este último. La *estrona* es el principal estrógeno circulante en la posmenopausia, y se produce sobre todo a través de la conversión de la androstenediona en los tejidos periféricos. El *estriol*, otro metabolito del *estradiol*, es significativamente menos potente que éste y está presente en cantidades importantes durante el embarazo, ya que es el principal estrógeno producido por la placenta. Un preparado oral de estrógenos conjugados que contiene ésteres sulfato de *estrona* + *equilina* (obtenida de la orina de yeguas preñadas) se utiliza de forma habitual como tratamiento restitutivo hormonal. También se dispone de productos estrogénicos conjugados derivados de las plantas. Los estrógenos sintéticos, como el *etinilestradiol*, experimentan un metabolismo de primer paso menos completo que los esteroides naturales, razón por la cual son eficaces en administración por v.o. a dosis más bajas. Los compuestos no esteroideos que se unen a los receptores de los estrógenos y ejercen sus efectos estrogénicos o antiestrogénicos sobre los tejidos blanco se denominan moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. En este grupo se incluyen el *tamoxifeno* y el *raloxifeno*, entre otros.



[1]Véase capítulo 18 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para consultar sobre la síntesis de las hormonas esteroideas.



Figura 25.1
Resumen de las hormonas sexuales.

A. Mecanismo de acción

Después de disociarse de sus lugares de unión en la globulina fijadora de hormonas sexuales o en la

albúmina del plasma, las hormonas esteroideas difunden a través de la membrana celular y se unen con gran afinidad a las proteínas receptoras nucleares específicas (v. fig. 25.2). [Nota: estos receptores pertenecen a una familia nuclear de receptores hormonales muy amplia que incluye los receptores específicos de las hormonas tiroideas y de la vitamina D.] Dos subtipos de receptores estrogénicos, α y β, sirven de mediadores para los efectos hormonales. El receptor α puede considerarse el receptor estrogénico clásico, y el receptor β es homólogo del receptor α. Sin embargo, la porción N-terminal del receptor α contiene una región que promueve la activación de la transcripción, mientras que el receptor β contiene un dominio represor. Como consecuencia de estas diferencias, las propiedades transcripcionales de los receptores estrogénicos α y β son también diferentes. La afinidad por el tipo de receptor varía según el estrógeno de que se trate. Estas isoformas de receptores varían en cuanto a su estructura, localización cromosómica y distribución en los tejidos. El complejo activado esteroide-receptor interactúa con la cromatina nuclear para iniciar la síntesis del ARN hormonal específico. La unión de dos receptores unidos al estrógeno (dímero receptorestrógeno) con el genoma es necesaria para que se produzca una respuesta. Todo esto da lugar a la síntesis de proteínas específicas que sirven de mediadoras en diversas funciones fisiológicas. [Nota: las hormonas esteroideas pueden provocar la síntesis de diferentes especies de ARN en distintos tejidos blanco y, por lo tanto, son específicas del receptor y del tejido.] Se han identificado otras vías que necesitan estas hormonas y conducen a unos resultados más rápidos. Por ejemplo, se ha observado que la activación de un receptor estrogénico en las membranas de las células hipotalámicas produce la unión con una proteína G, unión que inicia una cascada de segundos mensajeros. Además, la dilatación de las arterias coronarias mediada por los estrógenos se produce debido a un aumento de la formación y liberación de óxido nítrico y prostaciclina en las células endoteliales.

B. Usos terapéuticos de los estrógenos

Los usos más frecuentes de los estrógenos son la anticoncepción y el tratamiento hormonal posmenopáusico, también denominado tratamiento estrógeno-progestágeno (TEP). Los temores surgidos recientemente sobre los riesgos del TEP han llevado a la *National American Menopause Society* a prescribir la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible para aliviar los síntomas vasomotores y la atrofia vaginal. Las mujeres que sólo presentan síntomas urogenitales deben ser tratadas con estrógenos vaginales en lugar de estrógenos sistémicos. Los estrógenos se han utilizado con mucha frecuencia para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, pero las normas actuales recomiendan el empleo de otros tratamientos (v. el capítulo 29 para un resumen de algunos agentes utilizados en el tratamiento de la osteoporosis). También se utilizan habitualmente los estrógenos para el tratamiento restitutivo en las pacientes premenopáusicas con déficit de esta hormona. Este déficit puede deberse a la ausencia de desarrollo ovárico y menopausia prematura o quirúrgica.

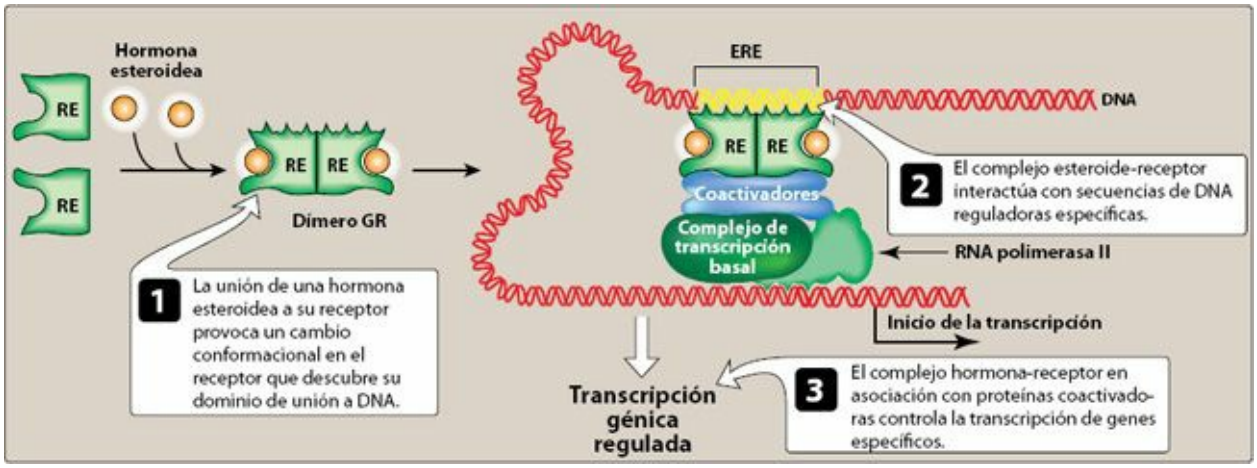


Figura 25.2
Regulación de la transcripción por receptores de hormonas esteroideas intracelulares. ERE, elemento de respuesta a estrógeno; RE, receptor de estrógeno.

1. **Tratamiento hormonal posmenopáusico:** La indicación primaria para el tratamiento con estrógenos son los síntomas menopáusicos, como la inestabilidad vasomotora (sofocos) y la atrofia vaginal (fig. 25.3). En el tratamiento estrogénico de las mujeres a quienes no se ha practicado una histerectomía se incluye siempre un progestágeno, ya que esta combinación reduce el riesgo de carcinoma endometrial asociado a los estrógenos sin oposición. Para las mujeres a las que se ha realizado una histerectomía se recomienda el tratamiento estrogénico sin oposición, porque los progestágenos pueden alterar desfavorablemente los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el lipidograma. [Nota: la cantidad de estrógeno que se emplea en el tratamiento restitutivo es sustancialmente menor que las dosis utilizadas en la anticoncepción oral. Los efectos adversos del tratamiento restitutivo con estrógenos son en general menos intensos que los observados en mujeres que toman estrógenos con fines anticonceptivos.] La administración de *estradiol* mediante parche transdérmico también es eficaz para tratar los síntomas posmenopáusicos. La osteoporosis se combate eficazmente con estrógenos, pero deben considerarse otros fármacos como tratamiento de primera línea y con preferencia sobre los estrógenos, por ejemplo, el *alendronato*.
2. **Anticoncepción:** La combinación de un estrógeno y progestágeno es un método anticonceptivo eficaz por las vías oral o transdérmica. (Véase la sección Anticonceptivos, más adelante.)
3. **Otros usos:** El tratamiento con estrógenos imita el patrón cíclico natural y habitualmente se instaura combinado con progestágenos para estimular el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en mujeres jóvenes (entre 11 y 13 años) con hipogonadismo. El tratamiento debe continuar una vez finalizado el crecimiento. De modo similar, la terapia de reposición de estrógeno y progestágeno se usa en mujeres con menopausia prematura o insuficiencia ovárica prematura. La terapia de reposición suele continuarse más o menos hasta la edad de 50 años, la edad promedio de la menopausia normal.

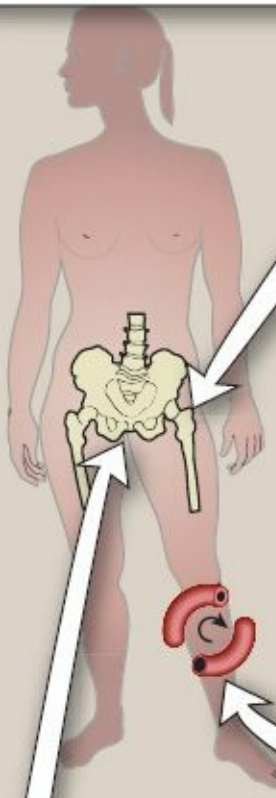
C. Farmacocinética

1. **Estrógenos naturales:** Estos fármacos, así como sus derivados esterificados o conjugados, se absorben fácilmente a través del aparato digestivo, la piel y las mucosas. Por v.o., el *estradiol* se metaboliza con rapidez (y se inactiva parcialmente) por la acción de las enzimas microsomales hepáticas. Se dispone también de *estradiol* micronizado, que tiene una biodisponibilidad más favorable. Aunque existe un cierto grado de metabolismo de primer paso, éste no es suficiente para disminuir la eficacia en la administración oral.

2. **Análogos estrogénicos sintéticos:** Estos compuestos, como el *etinilestradiol* y el *mestranol*, se absorben bien por v.o. o a través de la piel o mucosas. El *mestranol* se desmetila rápidamente a *etinilestradiol*, que se metaboliza más lentamente que los estrógenos naturales en el hígado y los tejidos periféricos. Por su liposolubilidad se almacenan en el tejido adiposo, a partir del cual se liberan lentamente. La potencia de los análogos estrogénicos sintéticos es mayor que la de los estrógenos naturales.

OSTEOPOROSIS

- Los estrógenos disminuyen la resorción ósea, aunque carecen de efecto sobre la formación de hueso
- Los estrógenos reducen la frecuencia de las fracturas de cadera [Nota: la administración de calcio en la dieta (1.200 mg/día) y los ejercicios con carga de peso también hacen más lenta la pérdida de hueso]
- El tratamiento con estrógenos debe comenzar en el plazo de 2 o 3 años de la menopausia, incluso antes si es posible



FENÓMENOS VASOMOTORES

- El tratamiento con estrógenos restablece la retroestimulación sobre el control hipotalámico de la secreción de noradrenalina, y esto disminuye la frecuencia de los sofocos

TRACTO UROGENITAL

- El tratamiento con estrógenos revierte la atrofia posmenopáusica de la vulva, vagina, uretra y trígono vesical

Figura 25.3
Efectos benéficos asociados al tratamiento estrogénico posmenopáusico.

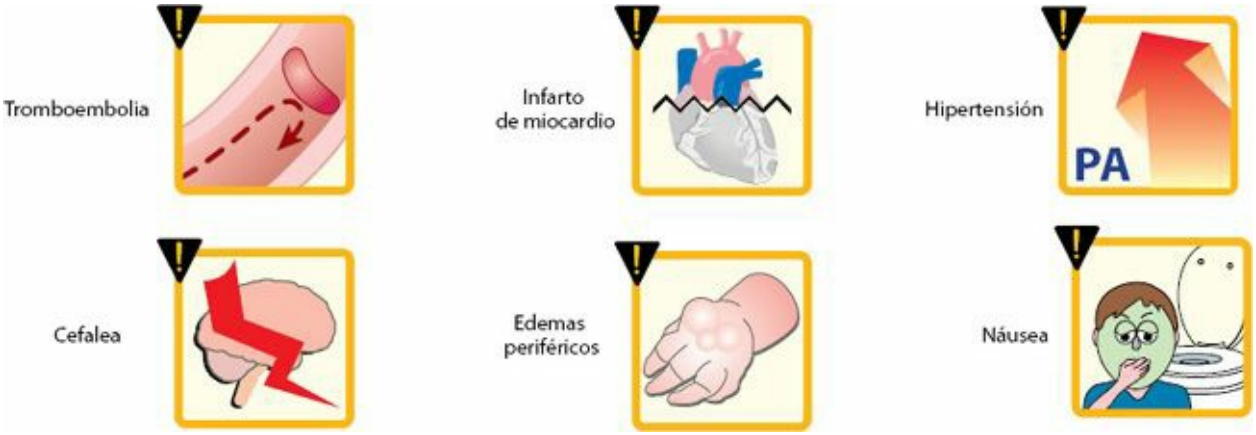


Figura 25.4
Algunos efectos adversos sasociados al tratamiento con estrógenos. PA, presión arterial.

3. **Metabolismo:** Los estrógenos se transportan en la sangre mientras están fijados a la albúmina sérica o a la globulina fijadora de hormonas sexuales. Como se ha mencionado anteriormente, la biodisponibilidad de los estrógenos orales es baja debido al metabolismo hepático de primer paso que experimentan. Para reducir este metabolismo pueden administrarse los fármacos mediante parche transdérmico, gel o emulsión tópicos, intravaginalmente o en inyección. En el hígado se hidroxilan a derivados que luego se glucuronizan o sulfatan. Los fármacos originales y sus metabolitos se excretan a través de la bilis y luego se reabsorben a través de la circulación enterohepática. Los productos inactivos se excretan por la orina. [Nota: en los individuos con alteraciones hepáticas pueden aumentar las concentraciones séricas de estrógenos porque disminuye su metabolismo, y como consecuencia se produce feminización en el hombre o signos de hiperestrogenismo en la mujer.]

D. Efectos adversos

Las náuseas y el dolor a la palpación mamaria están entre los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con estrógenos. También pueden producirse hemorragias uterinas posmenopáusicas. Además, el tratamiento con estrógenos conlleva un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos, infarto de miocardio y cáncer de mama y de endometrio. [Nota: el aumento del riesgo de cáncer endometrial puede contrarrestarse si se añade un progestágeno al tratamiento estrogénico.] En la figura 25.4 se describen otros efectos del tratamiento con estrógenos.

III. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE) son una clase de compuestos estrogenoides que interactúan con receptores de estrógeno pero tienen diferentes efectos dependiendo de los tejidos (es decir, exhiben agonismo o antagonismo selectivos según el tipo de tejido). Esta categoría incluye *tamoxifeno, raloxifeno, toremifeno* (fármaco huérfano) y *clomifeno*.

A. Mecanismo de acción

Considerado como el primer MSRE, el *tamoxifeno* compite con los estrógenos por la unión al receptor estrogénico en el tejido mamario. [Nota: los estrógenos estimulan el crecimiento mamario normal, y no es sorprendente que algunos tumores mamarios reviertan después del tratamiento con

tamoxifeno.]. El *raloxifeno* es un MSRE de segunda generación relacionado con el *tamoxifeno*. Su empleo clínico se basa en la capacidad para disminuir la resorción ósea y el ciclo metabólico global del hueso. Induce el aumento de la densidad ósea y la disminución de las fracturas vertebrales (fig. 25.5). A diferencia de los *estrógenos* y del *tamoxifeno*, su efecto es escaso o nulo sobre el endometrio y, por lo tanto, no predispone al cáncer de útero. El *raloxifeno* disminuye el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el suero; en cambio, carece de efecto sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el triacilglicerol. El *clomifeno* actúa como agonista estrogénico parcial e interfiriendo en la retroestimulación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo. Este efecto aumenta la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas que conducen a estimular la ovulación.

B. Usos terapéuticos

El *tamoxifeno* se utiliza en el tratamiento paliativo del cáncer de mama metastástico en mujeres posmenopáusicas. También puede emplearse como tratamiento coadyuvante después de la mastectomía o la radiación, así como para disminuir el riesgo del cáncer de mama en las pacientes predispuestas. El *raloxifeno* sólo está autorizado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. El *clomifeno* se ha utilizado con éxito para tratar la infertilidad debida a ciclos anovulatorios, pero no es eficaz en la disfunción ovulatoria por falla hipofisaria u ovárica.

C. Farmacocinética

Los MSRE se absorben bien luego de la administración oral. El *tamoxifeno* sufre metabolismo extenso por las enzimas del citocromo P450 (CYP450) (v. página 14). El *raloxifeno* es convertido con rapidez en conjugados glucurónido por metabolismo de primer paso. Más del 95% del *raloxifeno* está unido a las proteínas plasmáticas. Tanto el compuesto original como los conjugados siguen el ciclo enterohepático. La vía principal de excreción son las heces a través de la bilis.

D. Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes del *tamoxifeno* son bochornos y náuseas. También son posibles irregularidades menstruales y sangrado vaginal. Debido a su actividad estrogénica en el endometrio, se han informado hiperplasia y cáncer en mujeres que reciben tratamiento prolongado con *tamoxifeno*. Esto ha llevado a recomendar que se limite el tiempo de administración del fármaco para algunas indicaciones. Dado que es metabolizado por diversas isozimas del CYP450, el *tamoxifeno* experimenta muchas interacciones medicamentosas. Algunos inhibidores de CYP450 impiden la formación de metabolitos activos del *tamoxifeno* y quizá reduzcan su eficacia (p. ej., *amiodarona*, *haloperidol*, *risperidona*). Por tanto, el uso concurrente debe revisarse de manera cuidadosa en busca de interacciones medicamentosas potenciales con *tamoxifeno*. Como en el caso de éste, algunos efectos secundarios comunes del *raloxifeno* son bochornos y calambres en las piernas. Además, hay un mayor riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis de venas retinianas. Las mujeres con antecedentes de episodios tromboembólicos venosos no deben recibir el fármaco. Asimismo, debe evitarse el *raloxifeno* en mujeres embarazadas o que podrían embarazarse. La coadministración con *colestiramina* puede reducir la absorción de *raloxifeno* en 60%. Por tanto, estos fármacos no deben usarse juntos. Los efectos adversos del *clomifeno* se relacionan con la dosis e incluyen cefalea, náuseas, eritema vasomotor, trastornos visuales y crecimiento ovárico. El riesgo de partos múltiples (mellizos o trillizos) con *clomifeno* es de 3 a 5 por ciento.

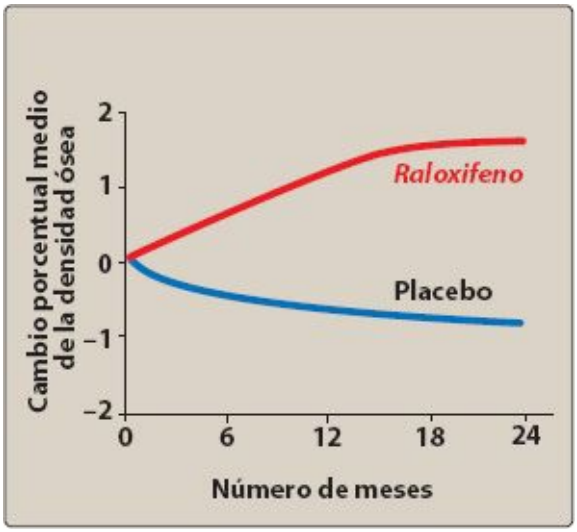


Figura 25.5
La densidad ósea de la cadera aumenta al administrar *raloxifeno* a las mujeres posmenopáusicas.

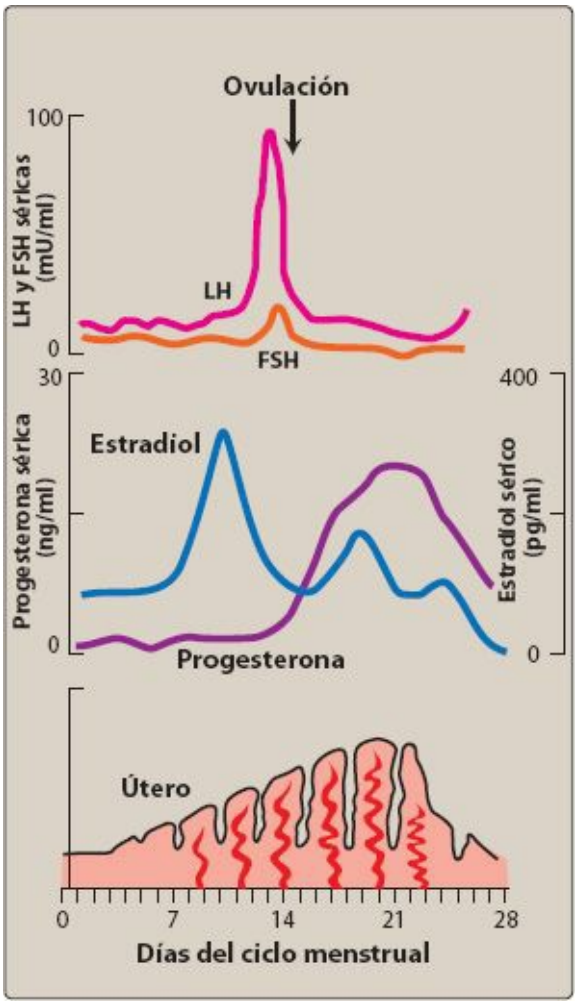


Figura 25.6
Ciclo menstrual, con los niveles plasmáticos de las hormonas hipofisarias y ováricas y una representación esquemática de los cambios que se producen en la morfología del revestimiento uterino. FSH, folitropina; LH, lutropina.

IV. PROGESTÁGENOS

La progesterona, el progestágeno natural, se produce en respuesta a la hormona luteinizante o

lutropina (LH), tanto en la mujer (secretada por el cuerpo amarillo, principalmente durante la segunda mitad del ciclo menstrual, y por la placenta), como en el hombre (secretada por el testículo). También se sintetiza en la corteza suprarrenal en ambos sexos. En la mujer, la progesterona promueve el desarrollo de un endometrio secretor que permite la implantación de un embrión recién formado. Los altos niveles de progesterona que se liberan en la segunda mitad del ciclo menstrual (fase luteínica) inhiben la producción de gonadotropina y, por lo tanto, evitan una nueva ovulación. Si se produce la concepción, prosigue la secreción de progesterona y el estado del endometrio se mantiene adecuado para la continuación del embarazo, reduciéndose las contracciones uterinas. Si no tiene lugar la concepción, cesa bruscamente la liberación de progesterona a partir del cuerpo amarillo. Este descenso estimula el comienzo de la menstruación. (En la figura 25.6 se resumen las hormonas que se producen durante el ciclo menstrual.)

A. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los progestágenos es análogo al de las demás hormonas esteroideas, y produce: *1)* aumento del glucógeno hepático, probablemente a través de un mecanismo mediado por la insulina; *2)* descenso en la reabsorción renal de Na^+ por competencia con la aldosterona en el receptor mineralocorticoide; *3)* aumento de la temperatura corporal, por un mecanismo desconocido; *4)* descenso de algunos aminoácidos plasmáticos, y *5)* aumento de la excreción de nitrógeno en la orina.

B. Usos terapéuticos de los progestágenos

La meta de los principales usos clínicos de los progestágenos es compensar una deficiencia hormonal y la anticoncepción; en este último caso suelen emplearse asociados con estrógenos en preparados monofásicos secuenciales. No es frecuente el uso de la progesterona propiamente dicha como tratamiento, porque su rápida metabolización reduce su biodisponibilidad. Los progestágenos sintéticos que se usan para la anticoncepción son más estables en el metabolismo de primer paso, y esto permite administrar dosis inferiores por v.o. Estos fármacos incluyen: *noretisterona, acetato de noretisterona, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato* y *drospirenona.* La mayoría de los progestágenos sintéticos que se utilizan en los anticonceptivos orales (p. ej., *noretisterona, acetato de noretisterona, norgestrel, levonorgestrel*) son derivados de la 19-nortestosterona y poseen cierta actividad androgénica debido a su semejanza estructural con la *testosterona.* El *acetato de medroxiprogesterona* es un anticonceptivo inyectable, y la forma oral es un progestágeno común, componente del TEP posmenopáusico. Otros usos clínicos de los progestágenos son el control de las hemorragias uterinas disfuncionales y el tratamiento de la dismenorrea y la endometriosis.

C. Farmacocinética

Un preparado micronizado de *progesterona* se absorbe rápidamente por v.o. Su semivida plasmática es breve y se metaboliza casi por completo en el hígado. El metabolito glucuronizado (glucurónido de pregnanediol) se excreta principalmente por el riñón. Los progestágenos sintéticos se metabolizan con menos rapidez. El *acetato de medroxiprogesterona* tiene una vida de 30 días. Cuando se inyecta por vía i.m. o s.c. y su acción dura 3 meses. El efecto de los demás progestágenos dura de 1 a 3 días.

D. Efectos adversos

Los principales efectos adversos asociados con la administración de los progestágenos son cefalea, depresión, aumento de peso y cambios en la libido (fig. 25.7). Algunos progestágenos, como los

derivados de la 19-nortestosterona, tienen actividad androgénica y pueden aumentar el cociente entre LDL y HDL del colesterol y causar acné e hirsutismo. Los progestágenos menos androgénicos, como el *norgestimato* y la *drospirenona*, son preferibles en las mujeres con acné. El *acetato de medroxiprogesterona* inyectable se ha asociado con un mayor riesgo de osteoporosis y se ha recomendado limitar la duración de su empleo.

E. Antiprogesterona

La *mifepristona* (RU.486) es un antagonista de la progesterona con actividad agonista parcial. [Nota: la *mifepristona* posee también una potente actividad antiglucocorticoidea.] La administración de este fármaco al principio del embarazo induce el aborto en la mayoría de los casos (hasta el 94%) por interferencia con la progesterona y descenso de la gonadotropina coriónica humana. Los principales efectos adversos son hemorragias uterinas abundantes y la posibilidad de un aborto incompleto. Sin embargo, la administración de *misoprostol* por v.o. o por vía intravaginal después de una dosis única de *mifepristona* por v.o. finaliza eficazmente la gestación. Se está investigando el empleo de la *mifepristona* como anticonceptivo oral y anticonceptivo de emergencia.

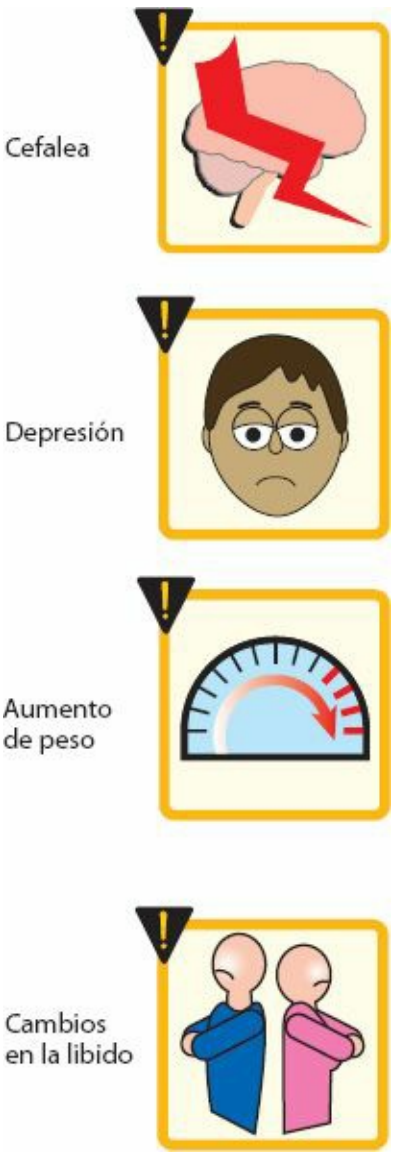


Figura 25.7
Algunos efectos adversos asociados al tratamiento con progestágenos.

V. ANTICONCEPTIVOS

Se dispone de fármacos que disminuyen la fertilidad por diversos mecanismos, como evitar la ovulación, alterar la gametogénesis o la maduración del gameto, o interferir en la gestación. En la actualidad, la interferencia con la ovulación es el método farmacológico más común para evitar el embarazo (fig. 25.8).

A. Principales clases de anticonceptivos

1. **Anticonceptivos orales combinados:** Los productos que contienen una combinación de un estrógeno y un progestágeno son los anticonceptivos orales más comunes. Los comprimidos monofásicos combinados contienen una dosis constante de un estrógeno y un progestágeno y se toman durante 21 días. Los anticonceptivos orales trifásicos combinados tratan de imitar el ciclo natural y contienen una dosis constante de estrógeno y dosis crecientes de progestágeno; se toman durante tres períodos sucesivos de 7 días. Con ambos tipos de anticonceptivos orales se toman los comprimidos durante 21 días, seguidos de 7 días de placebo. La hemorragia por privación ocurre durante el intervalo libre de hormonas. [Nota: los estrógenos habituales contenidos en los comprimidos combinados son el *etinilestradiol* y el *mestranol*. Los progestágenos más comunes son la *noretisterona*, el *acetato de noretisterona*, el *norgestrel*, el *levonorgestrel*, el *desogestrel*, el *norgestimato* y la *drospirenona*.] Estos preparados son muy eficaces para lograr la anticoncepción (fig. 25.9). El uso de la anticoncepción de ciclo amplio (84 comprimidos activos seguidos de 7 días de placebo) reduce la frecuencia de las hemorragias por privación. También está disponible un anticonceptivo oral continuo (comprimidos activos durante los 365 días del año).

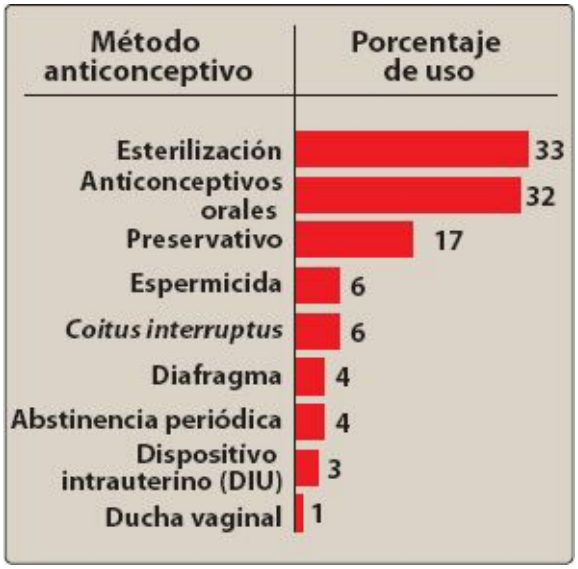


Figura 25.8
Comparación del uso de anticonceptivos en las mujeres de 15 a 44 años en Estados Unidos.

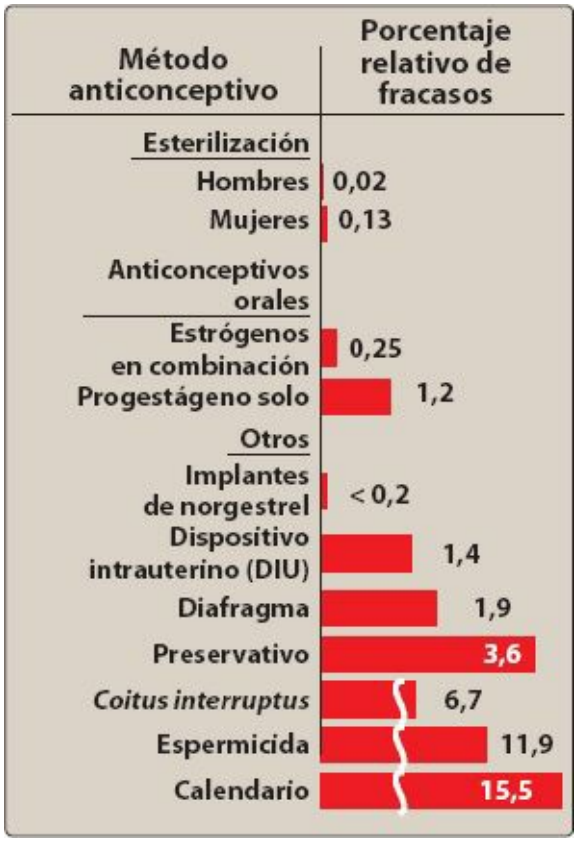


Figura 25.9
Comparación de los porcentajes de fracasos con diversos métodos anticonceptivos. Las barras más largas indican un porcentaje más elevado de fracasos, es decir, más embarazos.

2. **Parche transdérmico:** Una alternativa a los anticonceptivos orales combinados es un parche anticonceptivo transdérmico que contiene *etinilestradiol* y el progestágeno *norelgestromina.* Se aplica un parche semanal durante 3 semanas en el abdomen, en la parte alta del tórax o en las nalgas. En la 4ª. semana no se aplica el parche y se produce la hemorragia por privación. El parche transdérmico posee una eficacia comparable a la de los anticonceptivos orales; sin embargo, se ha observado que es menos eficaz en las mujeres que pesan más de 90 kg. Las contraindicaciones del parche y sus efectos adversos son similares a los señalados para los anticonceptivos orales. Datos recientes indican que la exposición total a los estrógenos es un 60% superior con el parche transdérmico que con un anticonceptivo oral que posea 35 µg de estrógeno. El aumento de la exposición al estrógeno puede elevar el riesgo de fenómenos adversos, como la tromboembolia.

3. **Anillo vaginal:** Otra opción anticonceptiva es un anillo vaginal con *etinilestradiol* y *etonogestrel*. El anillo se inserta y se mantiene durante 3 semanas. Durante la 4ª. semana se elimina el anillo y se produce la hemorragia por privación. La eficacia, las contraindicaciones y los efectos adversos del anillo vaginal son similares a los observados con los anticonceptivos orales. Un inconveniente es que puede deslizarse o expulsarse de modo accidental.

4. **Anticonceptivos orales unitarios:** Estos anticonceptivos sólo contienen un progestágeno, habitualmente *noretisterona* o *norgestrel* (denominados «minipíldora»), y se toman diariamente de modo continuado. Los anticonceptivos a base de progestágeno sólo aportan una dosis baja y continua del fármaco. Estos preparados son menos eficaces que los anticonceptivos combinados (v. fig. 25.9) y pueden producir ciclos menstruales irregulares con más frecuencia que los combinados. Los anticonceptivos a base de progestágeno tienen aceptación limitada por parte de las pacientes debido a la ansiedad que producen las mayores probabilidades de embarazo y a la frecuencia de las

irregularidades menstruales. Estos preparados pueden utilizarse en las madres que lactan (pues, a diferencia de los estrógenos, los progestágenos no tienen efecto alguno sobre la producción de leche), así como en las mujeres que no toleran los estrógenos, en las fumadoras o cuando existen otras contraindicaciones para los productos que contienen estrógenos.

5. **Progestágeno inyectable:** El *acetato de medroxiprogesterona* es un anticonceptivo inyectable que se administra cada tres meses. Está disponible en formulaciones para inyección i.m. y subcutánea. Un efecto secundario común de este fármaco es el aumento de peso. Dado que este producto proporciona concentraciones altas sostenidas de progestágeno, muchas mujeres experimentan amenorrea. Además, la recuperación de la fecundidad puede tardar varios meses después de suspenderlo. El *acetato de medroxiprogesterona* puede contribuir a la pérdida ósea y predisponer a las pacientes a osteoporosis y fracturas. Por tanto, el fármaco no debe continuarse por más de dos años a menos que la paciente no tolere otras opciones anticonceptivas.

6. **Dispositivo intrauterino con progestágeno:** Con un implante subdérmico que contenga *etonogestrel* se consigue una anticoncepción prolongada. Se coloca una cápsula de 4 cm por vía s.c. en la parte superior del brazo, y ésta proporciona un efecto anticonceptivo durante 3 años aproximadamente. El implante es casi tan fiable como la esterilización y el efecto es totalmente reversible cuando se retira quirúrgicamente. Una vez implantada la cápsula con progestágeno, el resultado no depende del cumplimiento de la paciente, y esto explica en parte el bajo porcentaje de fracasos asociado a este método. Los principales efectos adversos de los implantes son las irregularidades menstruales y las cefaleas. El implante de *etonogestrel* no ha sido estudiado en mujeres que pesan más de 130% del peso corporal ideal y pueden ser menos eficaces en esta población.

7. **Dispositivo intrauterino con progestágeno:**Un sistema de dispositivo intrauterino que libera *levonorgestrel* constituye un método muy eficaz de anticoncepción a largo plazo, hasta por cinco años. Es apropiado para mujeres que ya han tenido al menos un hijo y no tienen antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica o embarazo ectópico.

8. **Anticoncepción poscoital:** En la figura 25.10 se ilustra el riesgo global de embarazo después de un coito sin un método anticonceptivo eficaz. La anticoncepción poscoital o de emergencia reduce las probabilidades de embarazo al 0,2%-3%. En la anticoncepción de emergencia se emplean dosis altas de progestágeno (p. ej., 0,75 mg de *levonorgestrel*) o de estrógeno (100 µg de *etinilestradiol*) + progestágeno (0,5 mg de *levonorgestrel*). La administración debe realizarse en el plazo de 72 h tras el coito no protegido (píldora del día después). Debe tomarse una segunda dosis 12 h después de la primera. Para que la eficacia sea máxima, la anticoncepción de emergencia debe administrarse lo antes posible después del coito. Las pautas con progestágeno solo para la contracepción de emergencia suelen tolerarse mejor que las combinadas de estrógeno + progestágeno. Para la anticoncepción de emergencia también se ha utilizado una dosis única de *mifepristona*.

B. Mecanismo de acción

No se conoce bien cuál es el mecanismo de acción de estos anticonceptivos. Es probable que la combinación de estrógeno y progestágeno administrada durante unas 3 semanas inhiba la ovulación. [Nota: el estrógeno proporciona una retroestimulación negativa sobre la liberación de LH y de folitropina u hormona foliculoestimulante (FSH) en la hipófisis, y esto evita la ovulación. El progestágeno también inhibe la liberación de LH y espesa el moco cervical, dificultando así el transporte de esperma. Al suspender el progestágeno se estimula la hemorragia menstrual durante

la semana del placebo.]



Figura 25.10
Riesgo de embarazo después de un coito sin protección en parejas en la década de los 20 años de edad.

C. Efectos adversos

Se cree que la mayoría de los efectos adversos se deben al componente estrogénico, pero los efectos cardiovasculares reflejan la acción del estrógeno y del progestágeno. La incidencia de efectos adversos con los anticonceptivos orales es relativamente baja y depende de los compuestos específicos y las combinaciones empleadas.

1. **Principales efectos adversos:** Los principales efectos adversos son urgencia mamaria, depresión, retención hídrica, cefalea, náuseas y vómitos.

2. **Cardiovasculares:** Aunque se trata de un hecho raro, el efecto adverso más grave de los anticonceptivos orales es la afectación cardiovascular, con tromboembolias, tromboflebitis, hipertensión, aumento de la incidencia de infartos de miocardio y trombosis cerebral y coronaria. Estos efectos adversos son más frecuentes en las mujeres fumadoras y en las mayores de 35 años, aunque pueden ocurrir a cualquier edad.

3. **Carcinogenia:** Se ha observado que los anticonceptivos orales disminuyen la incidencia del cáncer endometrial y ovárico. La incidencia de cáncer cervicouterino puede aumentar con anticonceptivos orales, dado que es menos probable que las mujeres usen métodos de barrera adicionales para la anticoncepción que reducen la exposición al virus del papiloma humano (el principal factor de riesgo para cáncer cervicouterino) y se está discutiendo su capacidad para inducir otras neoplasias. Es rara la aparición de tumores benignos del hígado, que pueden romperse y sangrar.

4. **Metabólicos:** La tolerancia anormal a la glucosa (similar a los cambios que se observan en el embarazo) se asocia a veces con los anticonceptivos orales. En las mujeres que toman derivados de la *nortestosterona* es frecuente el aumento de peso. El aumento de peso puede ser menor con anticonceptivos orales que contienen *drospirenona*.

5. **Lípidos séricos:** La píldora combinada modifica el perfil del lipidograma. Los estrógenos aumentan las HDL y reducen las LDL (un efecto deseable), mientras que los progestágenos pueden anular algunos de los efectos beneficiosos del estrógeno. [Nota: el *norgestrel*, un progestágeno muy potente, es el que se asocia a un mayor aumento del cociente LDL:HDL. Por lo tanto, los preparados con dominio del estrógeno son preferibles cuando las concentraciones séricas de

colesterol son elevadas.]

6. **Contraindicaciones:** Los anticonceptivos orales están contraindicados en los casos de patología vascular cerebral, tromboembolias, neoplasias dependientes de los estrógenos, hepatopatías y embarazo. Los anticonceptivos orales combinados no deben utilizarse en las pacientes mayores de 35 años muy fumadoras.

VI. ANDRÓGENOS

Los andrógenos son un grupo de esteroides con propiedades anabolizantes y/o masculinizantes en ambos sexos. La *testosterona*, el andrógeno más importante en el ser humano, se sintetiza en las células de Leydig del testículo y, en menor cuantía, en las células del ovario en la mujer y en la glándula suprarrenal en ambos sexos. Otros andrógenos secretados en pequeñas cantidades por el testículo son la *5α-dihidrotestosterona* (*DHT*), la *androstenodiona* y la *dehidroepiandrosterona* (*DHEA*). En el varón adulto, la gonadoliberina, que estimula la secreción de FSH y LH en la hipófisis anterior, controla la secreción de *testosterona* por las células de Leydig. [Nota: la LH estimula la síntesis de esteroides en las células de Leydig, mientras que la FSH es necesaria para la espermatogénesis.] La *testosterona* y su metabolito activo, la *DHT*, inhiben la producción de estas hormonas tróficas específicas mediante un círculo de retroestimulación negativa; por tanto, regulan la producción de *testosterona* (fig. 25.11). Los andrógenos son necesarios para: *1)* la maduración normal en el hombre; *2)* la producción de esperma; *3)* aumento de la síntesis de proteínas musculares y de hemoglobina, y *4)* descenso de la resorción ósea. Las modificaciones sintéticas de la estructura de los andrógenos están diseñadas para alterar su solubilidad y la sensibilidad a la disociación enzimática (con prolongación de la semivida de la hormona) y para separar los efectos anabolizantes y los andrógenos.

A. Mecanismo de acción

Como los estrógenos y los progestágenos, los andrógenos se unen a un receptor específico en el núcleo de la célula blanco. Aunque la *testosterona* propiamente dicha es el ligando activo en el músculo y el hígado, en otros tejidos debe metabolizarse a sus derivados, como la *DHT*. Por ejemplo, después de difundir al interior de las células de la próstata, las vesículas seminales, el epidídimo y la piel, la *testosterona* se convierte en *DHT* por la acción de la 5α-reductasa, y es la *DHT* la que se une al receptor. En el cerebro, el hígado y el tejido adiposo, la *testosterona* se biotransforma en *estradiol* por la acción de la citocromo P450 aromatasa. El complejo hormona-receptor se une al ADN y estimula la síntesis específica de ARN y proteínas. [Nota: los análogos de l a *testosterona* que no pueden convertirse en DHT tienen un efecto menor sobre el sistema reproductor que sobre la musculatura esquelética.]

B. Usos terapéuticos

1. **Efectos androgénicos:** Los esteroides androgénicos se utilizan en varones con secreción insuficiente de andrógenos. [Nota: el hipogonadismo puede producirse por disfunción testicular (hipogonadismo primario) o por falla hipotalámica o hipofisaria (hipogonadismo secundario). En ambos casos está indicado el tratamiento con andrógenos.]

2. **Efectos anabolizantes:** Los esteroides anabolizantes pueden emplearse para tratar la osteoporosis senil y la emaciación crónica producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el cáncer. También pueden usarse como tratamiento coadyuvante en las quemaduras graves y para acelerar la recuperación posquirúrgica, o en las enfermedades crónicas debilitantes.

3. **Endometriosis:** El *danazol*, un andrógeno ligero, se utiliza en el tratamiento de la endometriosis (crecimiento ectópico del endometrio) y de la mastopatía fibroquística. Inhibe la liberación de FSH y LH, pero carece de acción sobre la aromatasa. Los efectos adversos pueden consistir en aumento de peso, acné, disminución del tamaño mama-rio, voz grave, aumento de la libido y un mayor crecimiento del pelo. En algunas ocasiones se ha observado que el *danazol* suprime la función suprarrenal.

4. **Uso no autorizado:** Los esteroides anabolizantes son utilizados por deportistas y culturistas para aumentar la masa corporal magra, la fuerza muscular y la resistencia (v. más adelante). En algunas publicaciones de culturismo se ha promocionado la *DHEA* (un precursor de la testosterona y los estrógenos) como una hormona antienvejecimiento e «intensificadora del rendimiento». La facilidad para adquirirla en comercios de alimentación sana ha hecho que el fármaco haya sido objeto de consumo abusivo. Sin embargo, no hay pruebas definitivas de que haga más lento el envejecimiento, ni de que mejore el rendimiento a las dosis terapéuticas normales.

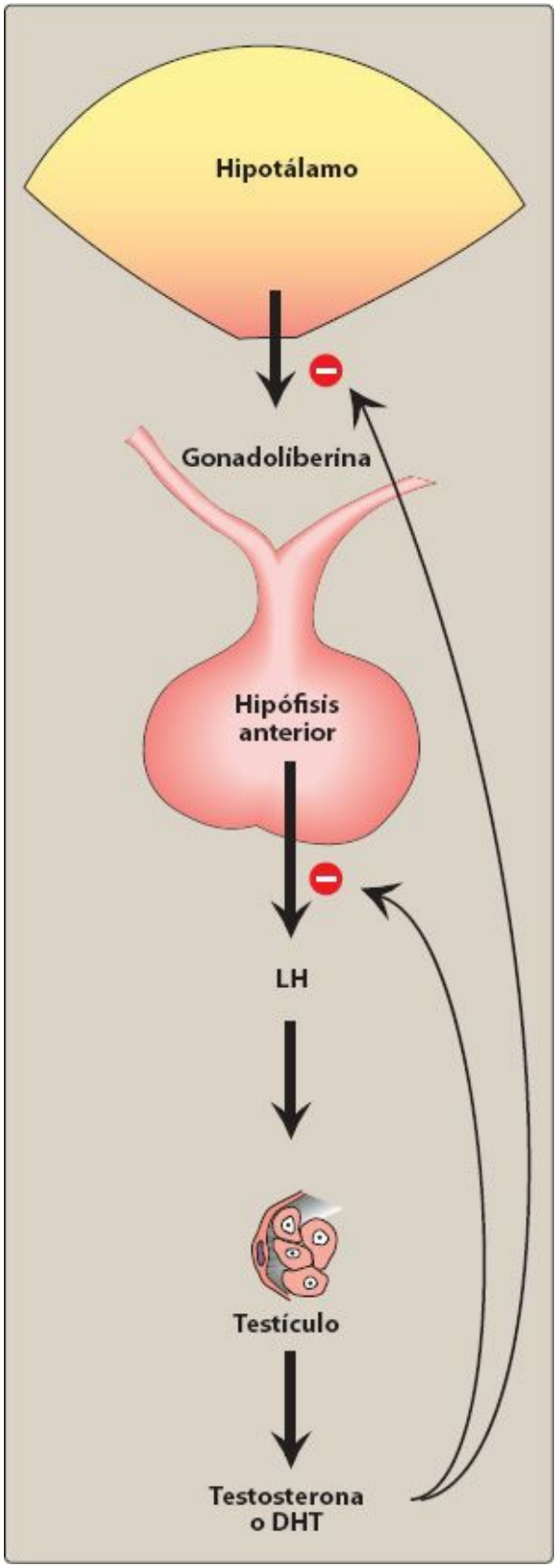


Figura 25.11
Regulación de la secreción de testosterona. DHT, 5-α-dihidrotestosterona; LH, lutropina.

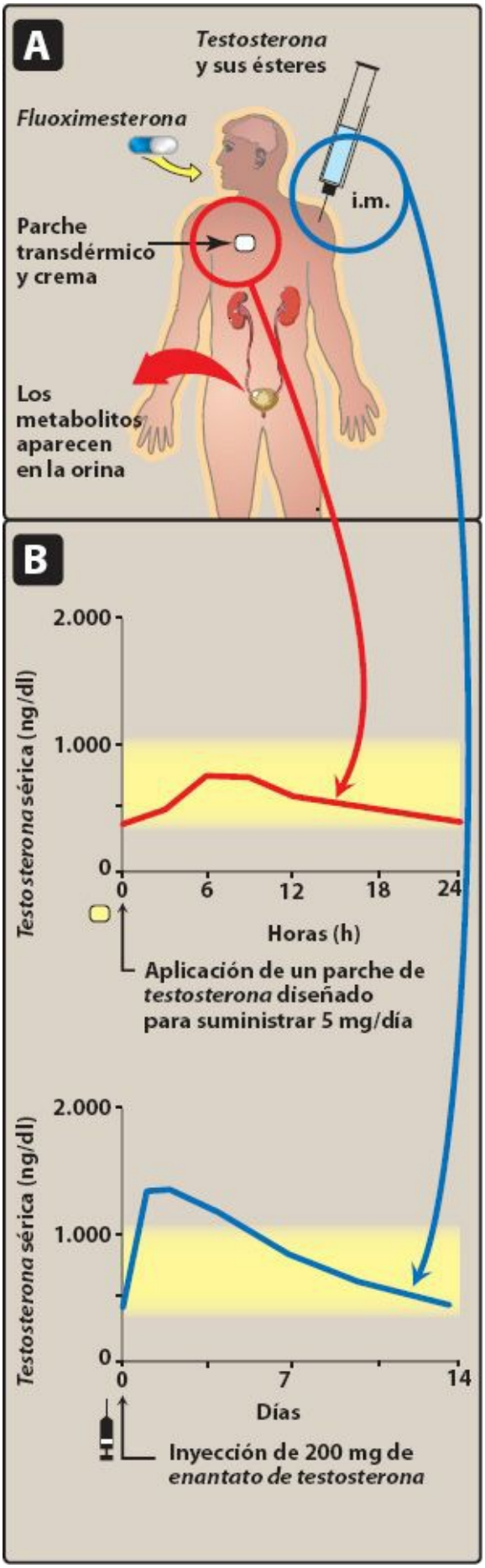


Figura 25.12
A. Administración y destino de los andrógenos. **B.** Concentraciones séricas de testosterona después de administrarla mediante inyección o parche transdérmico a varones con hipogonadismo. La banda amarilla indica los límites superior e inferior de la normalidad.

C. Farmacocinética

1. **Testosterona:** Esta sustancia es ineficaz por v.o. porque se inactiva en el metabolismo de primer paso. Al igual que los demás esteroides sexuales, la *testosterona* se absorbe rápidamente y se metaboliza a compuestos parcial o totalmente inactivos que se excretan principalmente por la orina. La *testosterona* y sus ésteres C_{17} (p. ej., *cipionato* o *enantato de testosterona*) se administran por vía i.m. [Nota: la adición del lípido esterificado aumenta la liposolubilidad de la hormona, aumentando la duración de su acción.] También se dispone de parches transdérmicos, geles tópicos y comprimidos de *testosterona*. En la figura 25.12 se muestran las concentraciones séricas de *testosterona* alcanzadas por inyección o parche transdérmico en varones hipogonadales. La *testosterona* y sus ésteres presentan un cociente relativo 1:1 de actividad androgénica en relación con la anabolizante.

2. **Derivados de la testosterona:** La alquilación de la posición 17α en la *testosterona* permite administrar la hormona por v.o. Los fármacos como la *fluoximesterona* tienen una semivida en el organismo más prolongada que la del andrógeno natural. La *fluoximesterona* es eficaz por v.o. y tiene un cociente de actividad androgénica: anabolizante de 1:2. La *oxandrolona* es otro derivado de la testosterona activo por v.o., con una actividad anabolizante entre 3 y 13 veces mayor que la de la *testosterona*. Los andrógenos 17α-alquilados se han asociado a efectos adversos hepáticos.

D. Efectos adversos

1. **En la mujer:** Los andrógenos pueden producir masculinización con acné, crecimiento del vello facial, voz grave, calvicie de patrón masculino y excesivo desarrollo muscular. También pueden existir irregularidades menstruales. La *testosterona* no debe usarse en mujeres embarazadas a causa de la posible virilización de un feto femenino.

2. **En el hombre:** El exceso de andrógenos puede causar priapismo, impotencia, disminución de la espermatogenia y ginecomastia. También pueden producirse alteraciones de tipo antiestético, como los descritos en la mujer. Además, los andrógenos estimulan el crecimiento de la próstata.

3. **En el niño:** Los andrógenos producen una maduración sexual anormal y trastornos del crecimiento por el cierre prematuro de los cartílagos de conjunción.

4. **Efectos generales:** Los andrógenos aumentan los niveles séricos de LDL y disminuyen los de HDL, aumentando así el cociente LDL:HDL y el riesgo potencial de cardiopatía coronaria prematura. También pueden producir retención hídrica con edemas.

5. **En el deportista:** La administración de esteroides anabolizantes (p. ej., *DHEA* o *nandrolona*) a los deportistas puede producir el cierre prematuro de las epífisis de los huesos largos, lo que detiene el crecimiento e interrumpe el desarrollo. Las dosis altas consumidas por individuos jóvenes generarán una disminución del tamaño testicular, anomalías hepáticas, aumento de agresividad, trastornos importantes del estado de ánimo y el resto de efectos adversos descritos anteriormente.

E. Antiandrógenos

Los antiandrógenos contrarrestan la acción hormonal masculina interfiriendo en la síntesis de los andrógenos o bloqueando sus receptores. Por ejemplo, a dosis altas, el antimicótico *ketoconazol* inhibe varias enzimas del citocromo P450 que intervienen en la síntesis de los esteroides. La *finasterida* y la *dutasterida*, que se emplean en el tratamiento de la prostática benigna, inhiben la 5α-reductasa (fig. 25.13). Como consecuencia, disminuye la formación de *DHT* en la próstata y se reduce el tamaño prostático. Los antiandrógenos, como la *flutamida*, actúan como inhibidores

competitivos de los andrógenos en la célula diana. La *flutamida* se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata. Otros dos antiandrógenos potentes, la *bicalutamida* y la *nilutamida*, son eficaces por v.o. para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

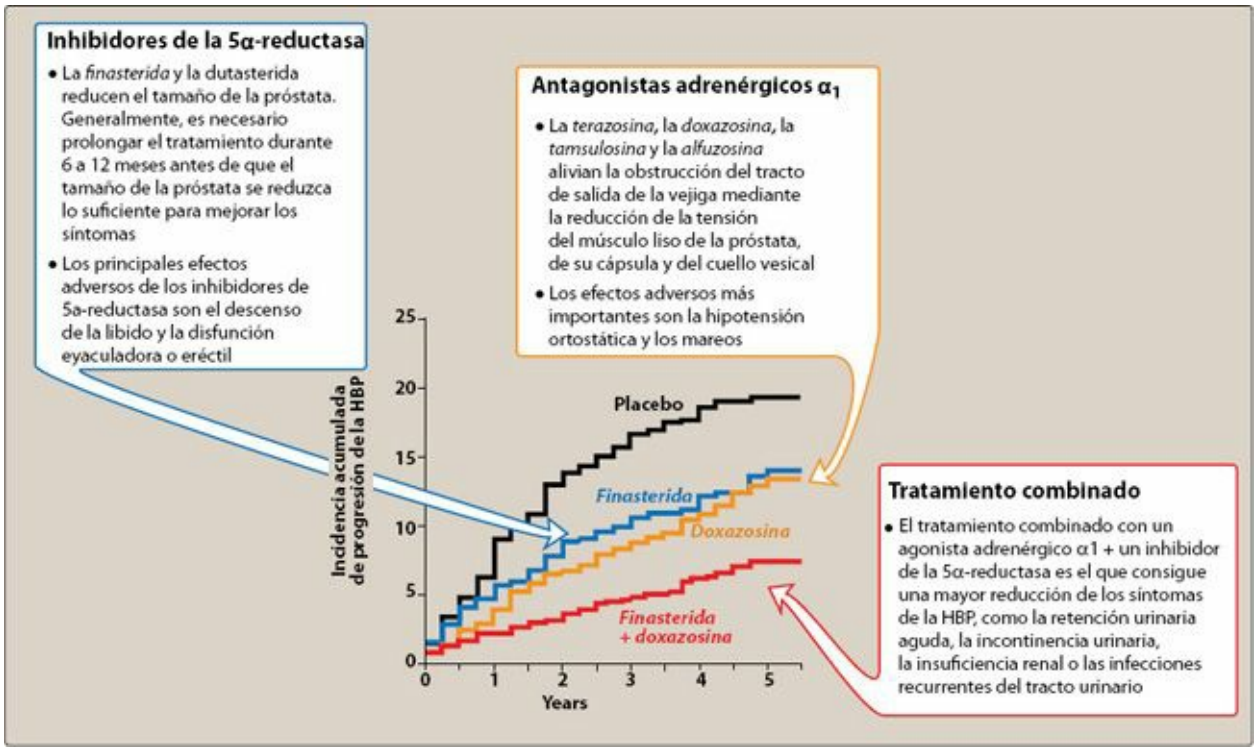


Figura 25.13
Tratamiento para la hiperplasia prostática benigna (HBP).

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

25.1 A los deportistas jóvenes que abusan de los andrógenos se les debería informar acerca de los efectos adversos de estos fármacos. ¿Cuál de los siguientes no es motivo de preocupación a este respecto?

A. Aumento de la masa muscular.
B. Anemia por fallo de la médula ósea.
C. Conducta abiertamente agresiva.
D. Disminución de la espermatogenia.
E. Detención del crecimiento.

Respuesta correcta = B. Los esteroides anabolizantes estimulan la médula ósea y se han utilizado en el tratamiento de la anemia. La eritropoyetina los ha reemplazado en gran medida para este fin. Todas las demás opciones son posibles problemas del abuso de andrógenos.

25.2 Una mujer de 70 años recibe tratamiento con raloxifeno para la osteoporosis. Existe un mayor riesgo de que desarrolle

A. cáncer de mama.
B. cáncer de útero.
C. trombosis venosa.

D. vaginitis atrófica.

E. hipercolesterolemia.

Respuesta correcta = C. A diferencia de los estrógenos y del tamoxifeno, el raloxifeno no aumenta la incidencia del cáncer de mama o de útero. Disminuye el nivel de colesterol, y la incidencia de la vaginitis atrófica es esencialmente igual que en las pacientes que reciben placebo.

25.3 Una mujer de 23 años no ha quedado embarazada después de 2 años de mantener relaciones sexuales sin protección. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería eficaz para tratar la infertilidad por ciclos anovulatorios?

A Una combinación de un estrógeno y un progestágeno.

B. Estrógeno solo.

C. Clomifeno.

D. Raloxifeno.

E. Tamoxifeno.

Respuesta correcta = C. El clomifeno es un MSRE que aumenta la secreción de gonadoliberina y de gonadotropinas pro inhibición de la retroestimulación negativa causada por los estrógenos. El resto de tratamientos tendrían el efecto opuesto.

25.4 ¿Cuál de los siguientes fármacos es inapropiado en el tratamiento de la osteoporosis?

A. Dehidroepiandrosterona.

B. Estradiol.

C. Tamoxifeno.

D. Noretisterona.

E. Mestranol.

Respuesta correcta = D. La noretisterona es un progestágeno y carece de efecto sobre la resorción ósea. El estradiol, el tamoxifeno y el mestranol (un estrógeno sintético) pueden disminuir la resorción ósea, al igual que el andrógeno sintético DHEA, que se convierte en testosterona en el organismo.

25.5 La restitución estrogénica en las mujeres menopáusicas

A. restaura la pérdida ósea que acompaña a la osteoporosis.

B. puede inducir sofocos.

C. puede producir vaginitis atrófica.

D. es más eficaz si se instaura cuando aparecen los primeros signos de la menopausia.

E. requiere unas dosis de estrógeno más elevadas que para el tratamiento con anticonceptivos orales.

Respuesta correcta = D. Los estrógenos disminuyen la pérdida ósea relacionada con la edad, pero no la contrarrestan completamente. Los síntomas vasomotores de la menopausia, como los sofocos, disminuyen con el tratamiento estrogénico restitutivo. Otros síntomas de la menopausia, como la vaginitis atrófica, disminuyen con el tratamiento restitutivo con estrógenos. Los anticonceptivos orales contienen dosis de estrógenos más elevadas que las que se emplean en el tratamiento restitutivo con estrógenos.

Hormonas suprarrenales 26

I. GENERALIDADES

La glándula suprarrenal se compone de la corteza y de la médula. Esta última secreta adrenalina, mientras que la corteza, objeto del presente capítulo, sintetiza y secreta dos clases principales de hormonas esteroideas: los adrenocorticoesteroides (glucocorticoesteroides o glucocorticoides y mineralocorticoesteroides o mineralocorticoides; fig. 26.1) y los andrógenos suprarrenales. La corteza suprarrenal está dividida en tres zonas que sintetizan y secretan diversos esteroides a partir del colesterol (fig. 26.2). La zona más exterior, o glomerulosa, produce mineralocorticoides (p. ej., aldosterona), responsables de la regulación del metabolismo hidrosalino. La producción de aldosterona está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina (v. pág. 228). La zona media, o fasciculada, sintetiza glucocorticoides (p. ej., cortisol), que intervienen en el metabolismo normal y en la resistencia al estrés. La zona interna, o reticular, secreta andrógenos suprarrenales (p. ej., *dehidroepiandrosterona*, *DHEA*). La secreción de las dos zonas más internas, y en cierto grado la de la zona externa, viene controlada por la corticotropina u *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH) hipofisaria, que se libera en respuesta a la corticoliberina hipofisaria (CRH o factor liberador de corticotropina). Los glucocorticoides actúan además a modo de retroalimentación inhibidora de la secreción de ACTH y CRH. Las hormonas de la corteza suprarrenal se utilizan en tratamientos de restitución; en el asma y otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide; en las reacciones alérgicas graves, y en algunos tipos de cáncer.



Figura 26.1
Resumen de los corticoesteroides suprarrenales.

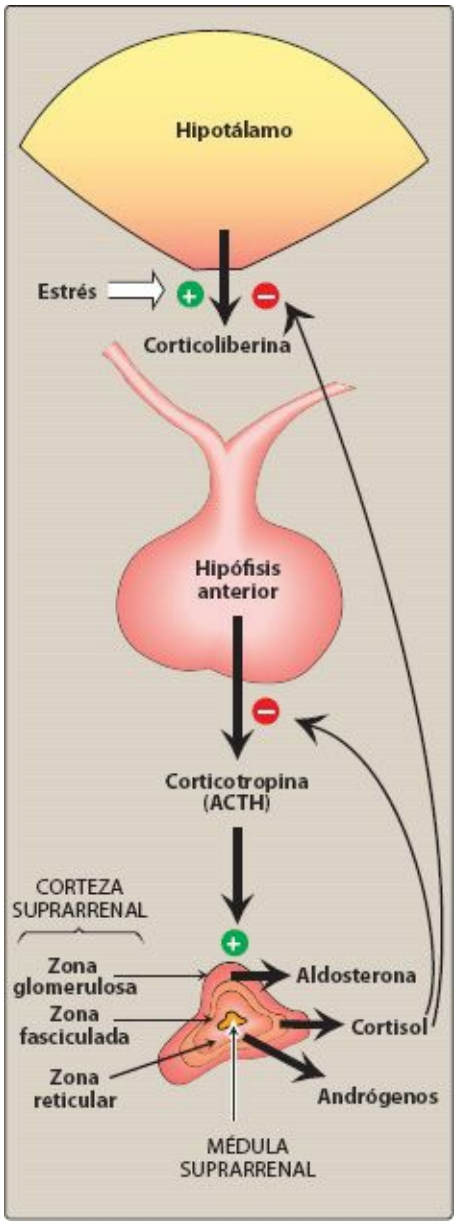


Figura 26.2
Regulación de la secreción de corticoesteroides.

II. ADRENOCORTICOESTEROIDES

Los adrenocorticoides se unen a receptores intracelulares citoplasmáticos específicos en los tejidos blanco. [Nota: el receptor glucocorticoide se distribuye ampliamente por el organismo, mientras que el receptor mineralocorticoide se limita principalmente a los órganos excretores, como el riñón, el colon y las glándulas salivales y sudoríparas.] Después de la dimerización, el complejo receptor-hormona da lugar a una translocación al núcleo, donde se une a los elementos promotores de los genes y actúa como factor de transcripción para activar o desactivar los genes, según los tejidos (fig. 26.3).[1] El efecto que se produce a partir de este mecanismo requiere tiempo; en cambio, otros efectos de los glucocorticoides, como su interacción con las catecolaminas para mediar la relajación de la musculatura bronquial o la lipólisis, son de tipo inmediato. En esta sección se describen algunas acciones y mecanismos normales de los adrenocorticoesteroides.

[1] Véase capítulo 32 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4.ª ed.) para consultar la

regulación de la expresión de los genes.

A. Glucocorticoides

El cortisol es el principal glucocorticoide humano. Normalmente, su producción es diurna, con un pico máximo temprano por la mañana, seguido de un declive y luego un pico secundario más pequeño a última hora de la tarde. Factores como el estrés y los niveles circulantes de esteroides influyen en su secreción. Los efectos del cortisol son numerosos y diver-sos. En general, todos los glucocorticoides:

1. **Promueven el metabolismo intermediario normal:** Los glucocorticoides favorecen la gluconeogénesis mediante el aumento de la captura de aminoácidos en el hígado y el riñón y el aumento de la ac-tividad de las enzimas gluconeogénicas. Estimulan el catabolismo proteico (excepto en el hígado) y la lipólisis, proporcionando los elementos y la energía necesarios para la síntesis de la glucosa. [Nota: la insuficiencia de glucocorticoides puede provocar hipoglucemia (p. ej., durante los períodos de estrés o ayuno).] La lipólisis se produce debido a que los glucocorticoides aumentan la acción de la hormona del crecimiento (GH) sobre los adipocitos, con el consiguiente aumento de actividad de la lipasa sensible a la hormona.

2. **Aumentan la resistencia al estrés:** Al aumentar los niveles plasmáticos de glucosa, los glucocorticoides aportan al organismo la energía que requiere para combatir el estrés causado, por ejemplo, por los traumatismos, el miedo, las infecciones, la hemorragia o las enfermedades debilitantes. Los glucocorticoides pueden producir un discreto aumento de la presión arterial, aparentemente gracias a que favorecen la acción vasoconstrictora de los estímulos adrenérgicos sobre los pequeños vasos.

3. **Modifican las cifras circulantes de células sanguíneas:** Los glucocorticoides disminuyen las cifras de eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos al redistribuirlos desde la circulación al tejido linfoide. En cambio, aumentan las cifras en sangre de hemoglobina, hematíes, plaquetas y leucocitos polimorfonucleares. [Nota: el descenso de los linfocitos y macrófagos circulantes compromete la capacidad del organismo para luchar contra las infecciones. En cambio, este efecto es importante en el tratamiento de la leucemia (v. pág. 501).]

4. **Poseen actividad antiinflamatoria:** La propiedad terapéutica más importante de los glucocorticoides es su capacidad para reducir espectacularmente la respuesta inflamatoria y suprimir la inmunidad. El mecanismo exacto es complejo y no se conoce del todo. Sin embargo, se sabe que la disminución e inhibición de los linfocitos y macrófagos periféricos tiene su papel. También interviene la inhibición indirecta de la fosfolipasa A_2 (por el aumento de la lipocortina mediado por los esteroides), que bloquea la liberación de ácido araquidónico (el precursor de las prostaglandinas y los leucotrienos) a partir de los fosfolípidos de la membrana. Además, disminuye la síntesis de ciclooxigenasa 2 en las células inflamatorias, y esto reduce la disponibilidad de pros-taglandinas. Asimismo, la interferencia en la desgranulación de los mastocitos induce la disminución de la histamina y la permeabilidad capilar.

5. **Influyen en otros componentes del sistema endocrino:** La consecuencia de la retroestimulación inhibidora de la producción de ACTH por el aumento de los glucocorticoides es la inhibición posterior de la síntesis de glucocorticoides y la producción de tirotropina (TSH).

6. **Pueden ejercer efectos sobre otros sistemas:** La presencia de niveles adecuados de cortisol es esencial para que la filtración glomerular sea normal. Sin embargo, los efectos de los

corticoesteroides sobre otros sistemas van acompañados en gran parte de los efectos adversos de las hormonas. Las dosis altas de glucocorticoides estimulan la producción de ácido y pepsina gástricos y pueden exacerbar las úlceras. Se han identificado acciones sobre el sistema nervioso central que influyen en el estado mental. El tratamiento crónico con glucocorticoides puede producir una pérdida ósea importante. Los pacientes muestran debilidad causada por la miopatía.

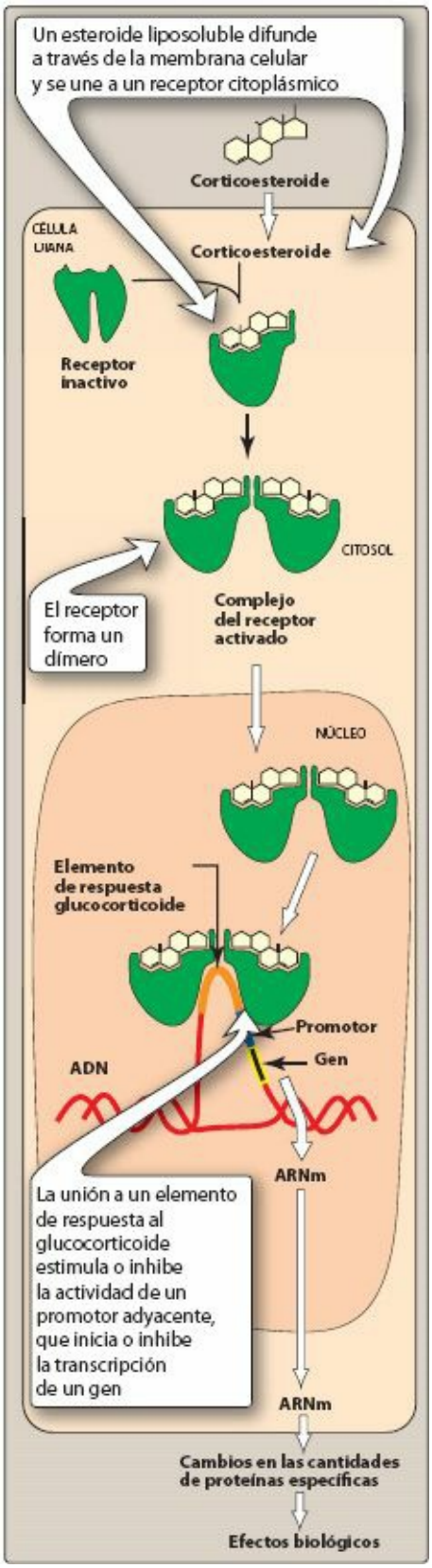


Figura 26.3
Regulación de genes por los glucocorticoides.

B. Mineralocorticoides

Los mineralocorticoides ayudan a controlar el volumen de agua corporal y la concentración de electrólitos, especialmente de sodio y potasio. La aldosterona actúa sobre los túbulos y conductos colectores renales, donde provoca la reabsorción de sodio, bicarbonato y agua. En cambio, la aldosterona disminuye la reabsorción de potasio, que, junto con el ion H^+, se elimina por la orina. El refuerzo de la absorción de sodio causado por la acción de la aldosterona ocurre también en la mucosa gastrointestinal y en las glándulas sudoríparas y salivales. [Nota: los niveles elevados de aldosterona pueden causar alcalosis e hipopotasemia, mientras que la retención de sodio y agua conduce a un aumento de la volemia y de la presión arterial. El hiperaldosteronismo se trata con *espironolactona*.] Las células blanco para la acción de la aldosterona contienen receptores de los mineralocorticoides, que interactúan con las hormonas de un modo análogo al de los receptores de glucocorticoides (v. antes).

C. Usos terapéuticos de los corticoesteroides suprarrenales

Se han desarrollado diversos derivados semisintéticos de los glucocorticoides que difieren en cuanto a su potencia antiinflamatoria, así como en el grado de retención de sodio que provocan y en la duración de su acción. Sus características se resumen en la figura 26.4.

1. **Tratamiento restitutivo en la insuficiencia adrenocortical prima-ria (enfermedad de Addison):** Esta enfermedad se produce por una disfunción de la corteza suprarrenal (diagnosticada por la falta de respuesta a la administración de ACTH). Para corregir este déficit se administra *hidrocortisona*, que es idéntica al cortisol natural. Si deja de administrarse, el paciente fallece. La dosis de *hidrocortisona* se fracciona: dos tercios de la dosis diaria normal por la mañana y un tercio por la tarde. [Nota: el objetivo de esta pauta es aproximarse a los niveles hormonales diarios resultantes del ritmo circadiano normal que presenta el cortisol, cuyos niveles plasmáticos son máximos en torno a las 8:00 a.m. y luego disminuyen a lo largo del día hasta alcanzar su punto más bajo alrededor de la 1:00 p.m.] Para elevar la actividad mineralocorticoide a sus niveles normales, también puede ser necesario administrar *fludrocortisona*, un potente mineralocorticoide sintético con cierta actividad glucocorticoide.

2. **Tratamiento restitutivo en la insuficiencia adrenocortical secundaria o terciaria:** Estas insuficiencias se producen por un defecto en la producción de CRH en el hipotálamo o de ACTH en la hipófisis. [Nota: en estos procesos, la síntesis de mineralocorticoides en la corteza suprarrenal se ve menos afectada que la de glucocorticoides.] La corteza suprarrenal responde a la ACTH con la síntesis y liberación de los corticoesteroides suprarrenales. La *hidrocortisona* se emplea también para estas deficiencias.

3. **Diagnóstico del síndrome de Cushing:** Este síndrome se produce por una hipersecreción de glucocorticoides que da lugar a una excesiva liberación de ACTH en la hipófisis anterior, o por un tumor suprarrenal. La prueba de supresión con *dexametasona* se utiliza para diagnosticar la causa del síndrome de Cushing que presenta el paciente. Este glucocorticoide sintético suprime la liberación de cortisol en el síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis, pero no en los tumores suprarrenales. [Nota: el tratamiento crónico con altas dosis de glucocorticoide es una causa frecuente de síndrome de Cushing iatrogénico.]

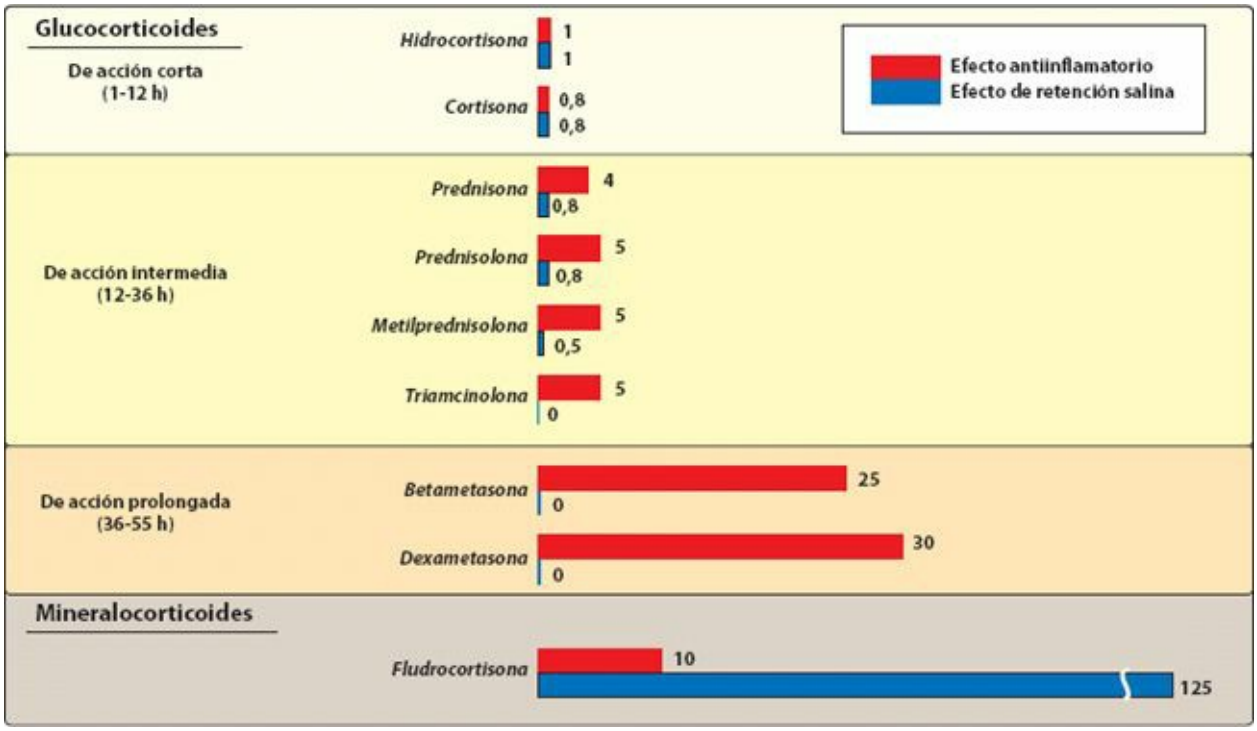


Figura 26.4
Efectos farmacológicos y duración de la acción de algunos corticoesteroides naturales y sintéticos que se utilizan habitualmente. Todas las actividades son relativas a la de la *hidrocortisona*, considerada como 1.

4. **Tratamiento restitutivo en la hiperplasia suprarrenal congénita:** Se trata de un grupo de enfermedades resultantes de un defecto enzimático en la síntesis de una o más hormonas esteroideas suprarrenales. Este proceso puede conducir a la virilización en las niñas por sobreproducción de andrógenos suprarrenales (v. más adelante). El tratamiento requiere la administración de la cantidad suficiente de corticoesteroides con el objetivo de normalizar los niveles hormonales del paciente; para conseguirlo hay que suprimir la liberación de CRH y ACTH, que disminuyen la producción de andrógenos suprarrenales. La elección de la hormona de restitución depende del defecto enzimático específico.

5. **Alivio de los síntomas inflamatorios:** Los glucocorticoides reducen espectacularmente las manifestaciones de la inflamación (p. ej., las inflamaciones reumatoide y artrítica, así como los procesos inflamatorios de la piel), incluidos el enrojecimiento, la tumefacción, el calor local y el dolor a la presión, que están presentes de modo habitual en el lugar inflamado. El efecto de los glucocorticoides sobre el proceso inflamatorio es el resultado de diversas acciones, incluida la redistribución de los leucocitos a otros compartimentos corporales, que consigue disminuir su concentración en la sangre (su función está asimismo comprometida). Otros efectos son: aumento en la concentración de neutrófilos; disminución en la concentración de linfocitos (células T y B), basófilos, eosinófilos y monocitos, e inhibición de la capacidad de los leucocitos y macrófagos para responder a los mitógenos y antígenos. Se cree que la disminución de la producción de prostaglandinas y leucotrienos es primordial para la acción antiinflamatoria. Los glucocorticoides también influyen en la respuesta inflamatoria por su capacidad para reducir la cantidad de histamina que se libera a partir de los basófilos y mastocitos, que a su vez disminuye la activación del sistema de cinina.

6. **Tratamiento de las alergias:** Los glucocorticoides son beneficiosos en el tratamiento de los síntomas de asma bronquial, rinitis alérgica y reacciones alérgicas provocadas por fármacos, suero

y transfusiones. Sin embargo, estos fármacos no son curativos. [Nota: el *dipropionato de beclometasona*, la *triamcinolona* y otros (v. fig. 26.5) se aplican de forma tópica en el aparato respiratorio mediante inhalación con un dosificador dosimétrico. Esta vía de administración minimiza los efectos sistémicos y permite al paciente reducir significativamente los esteroides orales o prescindir de su uso.]

7. **Aceleración de la maduración pulmonar:** El síndrome de dificultad respiratoria neonatal constituye un problema en los lactantes prematuros. El cortisol fetal es un regulador de la maduración pulmonar. Por consiguiente, se administra una dosis de *betametasona* o *dexametasona* por vía i.m. a la madre 48 h antes del parto, seguida de una segunda dosis 24 h antes.

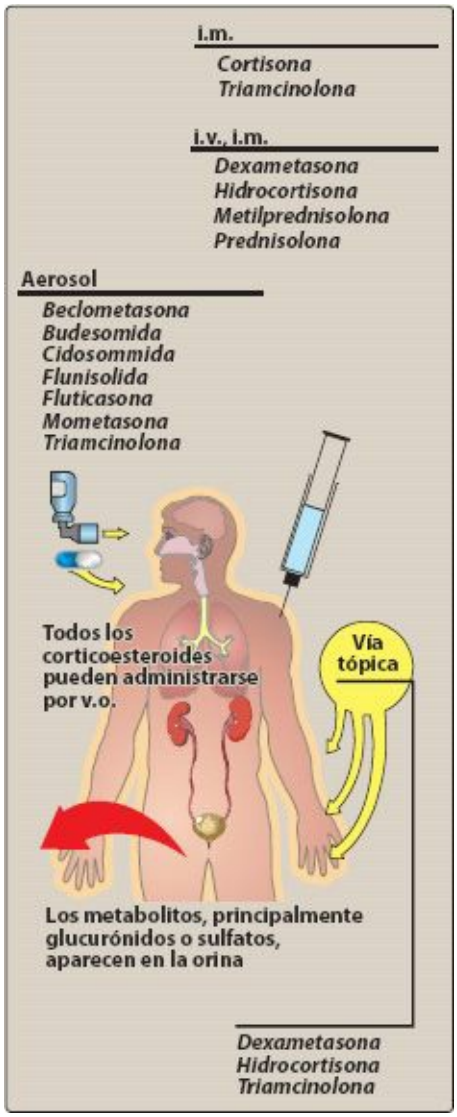


Figura 26.5
Vías de administración y eliminación de los corticoesteroides.

D. Farmacocinética

1. **Absorción y destino:** Los preparados de glucocorticoides sintéticos, con características farmacocinéticas peculiares, se utilizan con fines terapéuticos. Los que se administran por v.o. se absorben fácilmente a partir del aparato digestivo. Determinados compuestos pueden administrarse también por vías i.v., i.m., intraarticular (p. ej., en las articulaciones artríticas), tópica o en aerosol inhalado (fig. 26.5). Más del 90% de los glucocorticoides absorbidos se unen a las proteínas plasmáticas, la mayoría de ellos a la globulina fijadora de corticoesteroides, y el resto a la

albúmina. Los corticoesteroides son metabolizados por las enzimas oxidantes en los microsomas hepáticos; los metabolitos se conjugan con el ácido glucurónico o sulfato y los productos resultantes se excretan por el riñón. [Nota: la semivida de los esteroides suprarrenales puede aumentar espectacularmente en los individuos con disfunción hepática.] El único glucocorticoide que carece de acción sobre el feto es la *prednisona*, un profármaco que no se convierte en el compuesto activo, la *prednisolona*, en el hígado fetal. El feto transforma toda la *prednisolona* que se forma en la madre en *prednisona*. Todos los tópicos y glucocorticoides inhalados son absorbidos y, por tanto, tienen el potencial de causar supresión del eje hipofisio-suprarrenal (HHS). La terapia tópica también puede causar atrofia de la piel, equimosis, estrías color púrpura, dermatosis, y cataratas.

2. Dosificación: Para determinar la dosificación de los esteroides adrenocorticales hay que tomar en consideración numerosos factores, como la actividad glucocorticoide frente a la mineralocorticoide, la duración de la acción, el tipo de preparado y la hora del día en que se ha de administrar el esteroide. Por ejemplo, cuando son necesarias grandes dosis de la hormona durante un período prolongado (más de 2 semanas) se produce una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). Para evitar este efecto adverso, puede ser útil administrar el esteroide adrenocortical a días alternos. Esta pauta permite que el eje HHS recupere su función en los días que no se administra la hormona.

E. Efectos adversos

En la figura 26.6 se resumen los efectos adversos comunes del tratamiento prolongado con corticoesteroides. La osteoporosis es el efecto adverso más común, y se debe a la capacidad de los glucocorticoides para suprimir la absorción intestinal de Ca^{2+}, inhibir la formación ósea y disminuir la síntesis de hormonas sexuales. La dosificación en días alternos no evita la osteoporosis, de modo que se aconseja a los pacientes que tomen complementos de calcio y vitamina D. También pueden ser benéficos los fármacos para tratar la osteoporosis. [Nota: el aumento del apetito no es necesariamente un efecto adverso. De hecho, es uno de los motivos para utilizar la *prednisona* en la quimioterapia anticancerosa.] Cuando hay un exceso de corticoesteroides, se observa el clásico síndrome cushingoide: redistribución de la grasa corporal, facia abotargada, hipertricosis, acné, insomnio y aumento del apetito. Con el tratamiento prolongado con corticoesteroides se observa también una mayor frecuencia de cataratas. Puede aparecer hiperglucemia y conducir a la diabetes mellitus. Los diabéticos deben controlar sus niveles de glucemia y ajustar su medicación según los resultados. La hipopotasemia producida por el tratamiento con corticoesteroides puede contrarrestarse con complementos de potasio. La administración simultánea de medicamentos que inducen o inhiben las oxidasas hepáticas de función mixta puede obligar al ajuste de las dosis del glucocorticoide. A largo plazo, la terapia con dosis bajas de glucocorticoides puede dar lugar a numerosos efectos graves. Como un ejemplo, en pacientes con artritis reumatoide la dosis diaria de *prednisona* fue el predictor más fuerte en cuanto a los efectos adversos que podrían ocurrir. El riesgo de efectos adversos dependía tanto de la dosis como de la duración del tratamiento (fig. 26.7).



Figura 26.6
Algunos efectos habituales del tratamiento prolongado con corticoesteroides. PA, presión arterial.

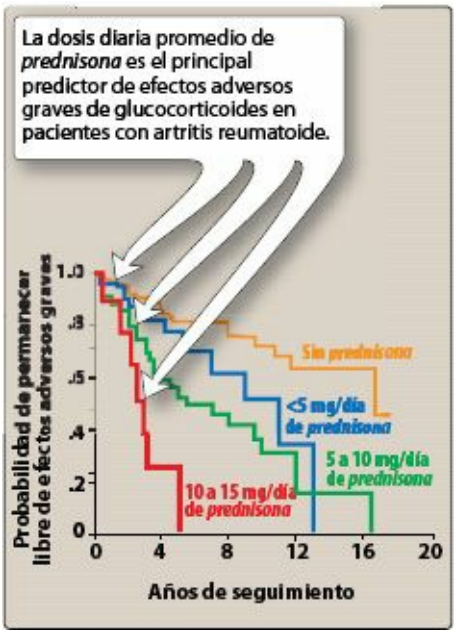


Figura 26.7
Probabilidad de permanecer libre de un efecto adverso grave en pacientes con artritis reumatoide tratados sin prednisona o con diferentes dosis de ésta.

F. Retirada

La retirada de estos fármacos puede constituir un problema importante, ya que si se ha producido una supresión del eje HHS, la retirada repentina de los corticoesteroides provoca un síndrome de insuficiencia suprarrenal aguda potencialmente letal. Este hecho, unido a la posibilidad de dependencia psicológica del fármaco y a que la retirada podría ocasionar una exacerbación de la enfermedad, obliga a disminuir paulatinamente las dosis de un modo individualizado, posiblemente por tanteo, y a controlar cuidadosamente al paciente.

G. Inhibidores de la síntesis de adrenocorticoesteroides

Se ha demostrado que diversas moléculas son útiles para inhibir la síntesis de los esteroides suprarrenales: el *ketoconazol*, la *espironolactona* y la *eplerenona.*

1. **Ketoconazol:** Es un principio activo antimicótico que inhibe intensamente la síntesis de todas las hormonas esteroideas gonadales y suprarrenales. Se utiliza en el tratamiento del síndrome de Cushing.
2. **Espironolactona:** Este fármaco antihipertensivo compite por el receptor mineralocorticoide e inhibe así la reabsorción renal de sodio. También puede antagonizar la síntesis de aldosterona y testosterona. Es eficaz frente al hiperaldosteronismo. La *espironolactona* también es útil en el tratamiento del hirsutismo femenino, probablemente porque interfiere en el receptor androgénico del folículo piloso. Sus efectos adversos consisten en hiperpotasemia, ginecomastia, irregularidades menstruales y exantemas cutáneos.
3. **Eplerenona:** Este fármaco se une específicamente al receptor mine-ralocorticoide, donde actúa como antagonista de la aldosterona y evita específicamente el efecto adverso de ginecomastia que se asocia con el uso de *espironolactona*. Esta molécula está autorizada como fármaco antihipertensivo.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta:

26.1 Los valores de precursores del cortisol y del sulfato de dehidroepiandrosterona en un niño confirman el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Este proceso puede tratarse eficazmente con

A. administración de glucocorticoides.

B. administración de un antagonista de los andrógenos.

C. administración de metirapona para disminuir la síntesis de cortisol.

D. extracción quirúrgica de la glándula suprarrenal.

E. administración de hormona adrenocorticotrópica.

Respuesta correcta = A. La HSC es el trastorno más común de esta clase en el lactante y el niño. Dado que la síntesis de cortisol está reducida, también lo está la retroestimulación inhibidora de la formación y liberación de ACTH, y esto da lugar a una mayor formación de ACTH y al consiguiente aumento de los niveles de andrógenos y/o mineralocorticoides suprarrenales. El tratamiento consiste en administrar un glucocorticoide, como la hidrocortisona (en lactantes) o la prednisona, que restauraría la retroestimulación inhibidora. Las otras opciones son inapropiadas.

26.2 La osteoporosis es un efecto adverso importante de los glucocorticoides. Se debe a su capacidad para

A. aumentar la excreción de calcio.
B. inhibir la absorción de calcio.
C. estimular el eje HHS.
D. disminuir la producción de prostaglandinas.
E. disminuir la síntesis de colágena.

Respuesta correcta = B. La osteoporosis inducida por los glucocorticoides se atribuye a que inhiben la absorción de calcio y la formación de hueso. Está indicado aumentar la administración de calcio y vitamina D o calcitonina, u otros fármacos eficaces en este proceso. Los glucocorticoides suprimen el eje HHS, en vez de estimularlo. La disminución de la producción de prostaglandinas no desempeña un papel en la formación ósea.

26.3 Un niño asmático recibe tratamiento eficazmente con un preparado inhalado de dipropionato de beclometasona. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos es particularmente preocupante?

A. Hipoglucemia.
B. Hirsutismo.
C. Supresión del crecimiento.
D. Síndrome de Cushing.
E. Formación de cataratas.

Respuesta correcta = C. La GH puede disminuir con este tratamiento, razón por la cual el tratamiento crónico puede suprimir el crecimiento y deben controlarse los niveles de GH periódicamente. La hiperglucemia, no la hipoglucemia, es un posible efecto adverso. El hirsutismo, el síndrome de Cushing y la formación de cataratas son improbables con la dosis que el niño recibe por inhalación.

26.4 Todos los siguientes efectos adversos suelen ocurrir en el tratamiento con glucocorticoides, excepto:

A. osteoporosis.
B. aumento del riesgo de infecciones.
C. hipotensión.
D. trastornos emocionales.
E. edema periférico.

Respuesta correcta = C. El tratamiento con glucocorticoides puede causar hipertensión. Todos los otros efectos adversos se vinculan con el uso de glucocorticoides.

SECCIÓN VI

Fármacos que actúan sobre otros órganos

Aparato respiratorio 27

I. GENERALIDADES

El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la rinitis alérgica son enfermedades respiratorias frecuentes. Todos estos procesos pueden acompañarse de una tos molesta, que puede ser el único síntoma que presente el paciente. El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por una hiperrespuesta de las vías aéreas que afecta 20 millones de personas (7% de la población de Estados Unidos), y ocasiona cada año 2 millones de visitas a los servicios de urgencias, 500.000 hospitalizaciones y 5.000 fallecimientos. La EPOC, también denominada enfisema o bronquitis crónica, afecta aproximadamente a 24 millones de norteamericanos y actualmente es la cuarta causa más frecuente de muerte evitable en Estados Unidos. La rinitis alérgica, que se acompaña de secreción acuosa ocular y nasal con prurito y tos no productiva, es un proceso extremadamente frecuente que empeora de modo importante la calidad de vida del paciente. Afecta aproximadamente al 20% de la población, o más de 61 millones de estadounidenses. La tos es una importante respuesta defensiva del aparato respiratorio frente a las noxas irritantes y se ha citado como el motivo más frecuente para solicitar asistencia médica. Una tos molesta puede tener diversas etiologías, como el resfriado común, la sinusitis y/o una enfermedad respiratoria crónica. Cada uno de estos procesos respiratorios puede controlarse adecuadamente si se combinan de un modo apropiado los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico. Los fármacos que se utilizan en los procesos respiratorios pueden aplicarse por vía tópica sobre la mucosa nasal, inhalarse hacia los pulmones, o administrarse por v.o. o vía parenteral para su absorción sistémica. Los métodos de aplicación tópica, como los *sprays* o inhaladores nasales, son preferibles porque se aplican directamente a los tejidos afectados y se minimizan los efectos adversos sistémicos. Los fármacos clínicamente útiles mitigan la patología específica porque relajan el músculo liso bronquial o modulan la respuesta inflamatoria. En la figura 27.1 se enumeran los fármacos que se utilizan para tratar estas afecciones respiratorias frecuentes.

II. FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA PARA TRATAR EL ASMA

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas que se caracteriza por episodios agudos de broncoconstricción con disnea, tos, opresión torácica, sibilancias y taquipnea. Estos síntomas agudos pueden resolverse espontáneamente con ejercicios de relajación o medicaciones de “alivio rápido”, como los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta (v. pág. 81). A diferencia de lo que ocurre en la bronquitis crónica, la fibrosis quística o las bronquiectasias, el asma no suele ser una enfermedad progresiva, es decir, no conduce inevitablemente a una discapacidad de las vías aéreas. El asma es una enfermedad crónica con una fisiopatología inflamatoria de base que, si no se trata, puede originar un remodelado de las vías aéreas, con un aumento de la gravedad e incidencia de las crisis y/o la muerte.

Los fallecimientos por asma son relativamente infrecuentes, pero la importante morbilidad origina costes ambulatorios elevados, numerosas hospitalizaciones y una pobre calidad de vida.



Figura 27.1
Resumen de los fármacos que actúan sobre el aparato respiratorio.

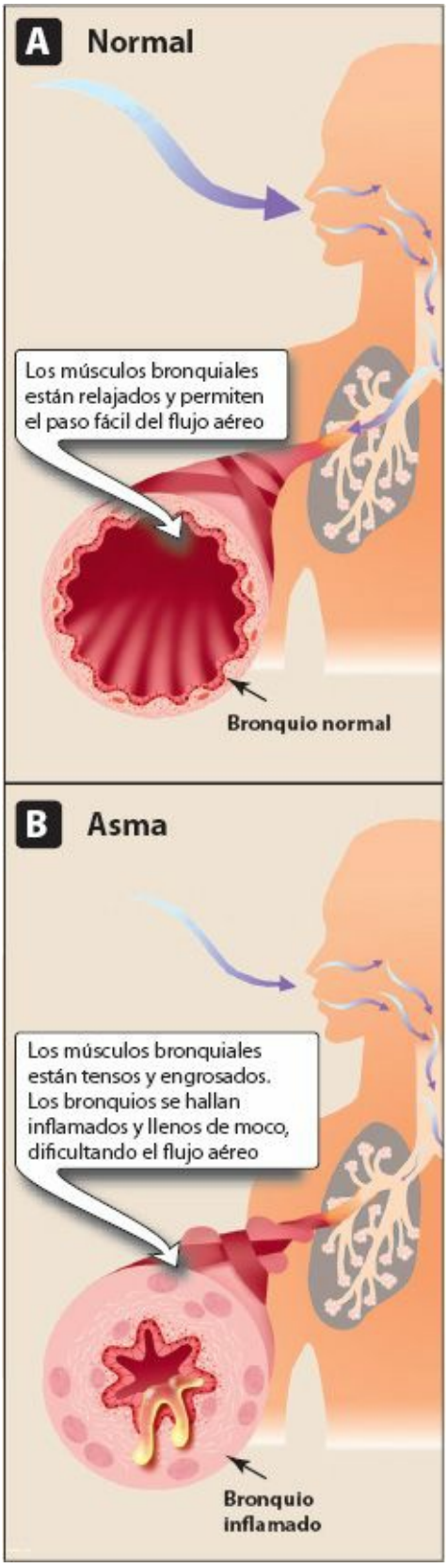


Figura 27.2
Comparación de los bronquios de los individuos normales y de los individuos asmáticos.

A. Objetivos del tratamiento

Los objetivos de la terapia del asma crónica pueden dividirse en dos categorías: la reducción en el deterioro y la reducción del riesgo.

1. **Disminuir la afectación:** Esto implica la disminución de la intensidad y frecuencia de síntomas de asma y el grado al cual el paciente es limitado por estos síntomas. Los objetivos específicos

incluyen:

- Prevenir los síntomas crónicos y molestos.
- Administración infrecuente (≤ 2 días a la semana) de un agonista β_2 inhalado de acción breve para el alivio rápido de los síntomas.
- Mantener una función pulmonar (casi) “normal”.
- Mantener un nivel de actividad normal (ejercicio y otras actividades físicas y asistencia al trabajo o a la escuela).
- Cumplir con las expectativas y el grado de satisfacción del paciente y los familiares en la asistencia del asma.

2. Reducir el riesgo: Esto implica la disminución de los efectos adversos asociados con el asma y su tratamiento. Los objetivos específicos para reducir el riesgo incluyen:

- Prevenir las crisis asmáticas y minimizar la necesidad de las visitas al servicio de urgencias u hospitalizaciones.
- Prevenir la pérdida progresiva del funcionalismo pulmonar; en los niños, evitar el hipodesarrollo pulmonar.
- Proporcionar una farmacoterapia óptima con efectos adversos mínimos o nulos.

B. Papel de la inflamación en el asma

La obstrucción de las vías aéreas en el asma se debe a una broncoconstricción por contracción del músculo liso bronquial, así como a una inflamación de la pared bronquial y a un aumento de la secreción mucosa (fig. 27.2). Las crisis asmáticas pueden estar relacionadas con la exposición reciente a alergenos o irritantes inhalados, que conduce a una hiperactividad bronquial e inflamación de la mucosa de las vías aéreas. Los síntomas del asma pueden tratarse eficazmente con diversos fármacos, pero ninguno de ellos sirve para curar este proceso pulmonar obstructivo.

C. Papel del fenotipo en el asma

En investigaciones recientes se demuestra que en aproximadamente el 16-20% de la población asmática existe una relación entre el polimorfismo del receptor β (fenotipo) y la respuesta a los agonistas β_2 de acción prolongada. Se han descrito tres fenotipos asmáticos: homocigótico de glicina, heterocigótico de glicina/arginina y homocigótico de arginina. En los datos de los ensayos clínicos y de los análisis poscomercialización se sugiere que en los pacientes con el polimorfismo homocigótico de arginina puede presentarse cierto riesgo de empeoramiento con los agonistas β_2 de acción prolongada. Dado que en el momento actual no es posible efectuar el genotipado poblacional para determinar el fenotipo del receptor β, el clínico que prescriba cualquier nuevo agonista β_2 de acción prolongada debe aconsejar al paciente que observe cuidadosamente los síntomas en busca de un posible empeoramiento. Si el paciente empeora, debe retirarse el tratamiento asignado y aumentar las dosis de corticoesteroides, según sea clínicamente apropiado. Se están llevando a cabo nuevas investigaciones sobre el mecanismo de los diversos fenotipos asmáticos y sobre cómo establecer de forma adecuada el tratamiento en cada uno de ellos para mejorar el control.

CLASIFICACIÓN	EPISODIOS DE BRONCO-CONSTRICCIÓN	RESULTADOS DEL PICO DE FLUJO MÁXIMO O ESPIROMETRÍA	CONTROL A LARGO PLAZO	ALIVIO RÁPIDO DE LOS SÍNTOMAS
Leve intermitente	Menos de 2 a la semana	Casi normal*	Sin medicación diaria	Agonista β_2 de acción corta
Leve persistente	Más de 2 a la semana	Casi normal*	Corticoesteroides inhalados a dosis bajas	Agonista β_2 de acción corta
Moderada persistente	Diarios	60-80% de lo normal	Corticoesteroides inhalados a dosis bajas o medias y un agonista β_2 de acción prolongada	Agonista β_2 de acción corta
Grave persistente	Continuos	Menos del 60% de lo normal	Corticoesteroides inhalados a dosis altas y un agonista β_2 de acción prolongada	Agonista β_2 de acción corta

Figura 27.3
Tratamiento del asma. En todos los pacientes asmáticos, el alivio rápido se obtiene mediante un agonista β_2 de acción corta, según las necesidades. *80% o más de la función prevista.

D. Discontinuado de algunos inhaladores de dosis medidas

En cumplimiento de los compromisos adquiridos bajo en Protocolo de Montreal sobre Sustancias que Agotan la Capa de Ozono, la FDA programó el retiro del mercado estadounidense de siete inhaladores de dosis medidas (IDM) entre junio de 2010 y diciembre de 2013. Estos IDM, usados para asma o EPOC, contienen un propulsor a base de clorofluoroalcanos que atacan la capa de ozono. Los IDM programados para su retiro o ya retirados son los de *nedocromilo*, *metaproterenol*, *triamcinolona*, *cromolín*, *flunisolida*, *albuterol*/*ipratropio* combinados y *pirbuterol*. Las nuevas formulaciones incluirán hidrofluoroalcanos, más amigables para el ambiente, e inhaldores de polvo seco (IPS).

E. Agonistas adrenérgicos

Los agonistas adrenérgicos inhalados con actividad β_2 son los fármacos de elección en el asma leve, es decir, en los pacientes que presentan sólo síntomas ocasionales e intermitentes (fig. 27.3). Los agonistas β_2 de acción directa son broncodilatadores potentes que relajan el músculo liso de las vías aéreas.

1. Alivio rápido: La mayoría de los agonistas β_2 clínicamente útiles tienen una acción de comienzo rápido (5-30 min) y proporcionan alivio durante 4 a 6 h. Se utilizan para el tratamiento sintomático del broncoespasmo y alivian de forma rápida la broncoconstricción aguda. [Nota: la *epinefrina* es el fármaco de elección para el tratamiento de la anafilaxia aguda.] Los agonistas β_2 carecen de efectos antiinflamatorios y no deben utilizarse nunca como único tratamiento en los pacientes con asma persistente. La monoterapia con agonistas β_2 de acción corta puede ser apropiada sólo para los pacientes con asma leve intermitente, como la inducida por el ejercicio. La ventaja de los agonistas β_2 selectivos de acción directa, como el *salbutamol*, es que proporcionan la máxima broncodilatación posible con pocos efectos adversos derivados de la estimulación α o β_1. (V. pág. 73 para una explicación de las acciones específicas de los receptores de los agonistas adrenérgicos.) Los agonistas β_2 no son catecolaminas y, por lo tanto, no se inactivan por la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). Los efectos adversos de la vía sistémica, como taquicardia, hiperglucemia, hipopotasemia e hipomagnesemia, se minimizan con la administración de los fármacos por vía inhalatoria. Aunque se produce tolerancia a los efectos de los agonistas β_2 sobre los tejidos ajenos a las vías aéreas, no es frecuente que aparezca con las dosis habituales. Debe prescribirse a todos los pacientes con asma un inhalador que proporcione un alivio rápido y valorar regularmente que la técnica sea apropiada.

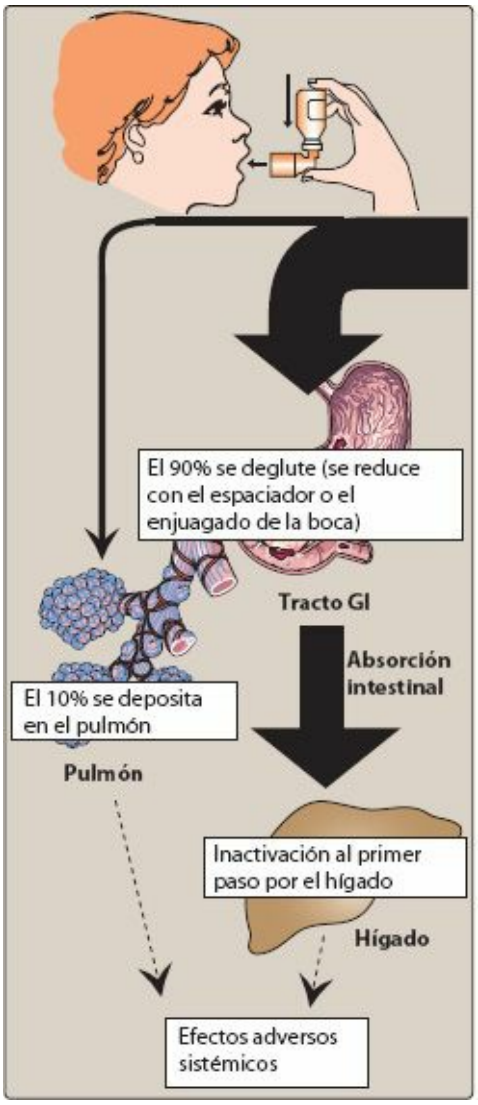


Figura 27.4
Farmacocinética de los glucocorticoides inhalados. GI, gastrointestinal.

2. **Control a largo plazo:** El *xinafoato de salmeterol* y el *formoterol* son agonistas β_2 broncodilatadores de acción prolongada. Son análogos químicos del *salbutamol* pero a diferencia de éste tienen una cadena lateral lipófila que aumenta su afinidad por el adrenorreceptor β_2. El *salmeterol* y el *formoterol* tienen una acción prolongada y proporcionan broncodilatación durante al menos 12 h. No deben usarse para el alivio rápido de un ataque agudo de asma, porque el inicio de la acción es lento en ambos, y en cambio han de prescribirse para la administración habitual. Aunque los corticoesteroides inhalados siguen siendo los fármacos de elección para el control a largo plazo del asma, los agonistas β_2 de acción prolongada se consideran coadyuvantes útiles para controlarla. Los efectos adversos de los agonistas β_2 de acción prolongada son similares a los que presentan los agonistas β_2 para el alivio rápido. El empleo de una técnica inhalatoria apropiada con los agonistas β_2 de acción prolongada tiene una importancia decisiva para el éxito del tratamiento; dicha técnica puede diferir de la que se utiliza para otros dispositivos (inhaladores dosificadores frente a inhaladores de polvo seco), y debe revalorarse con regularidad.

F. Corticoesteroides

Los corticoesteroides inhalados (CEI) son los fármacos de primera elección en los pacientes con asma persistente de cualquier grado (leve, moderada o grave; v. fig. 27.3). El asma grave

persistente puede requerir la adición de una tanda breve de tratamiento glucocorticoide por v.o. Ningún otro tratamiento es tan eficaz como los CSI en el control a largo plazo del asma en niños y adultos. Si se prescribe y se utiliza adecuadamente, el tratamiento con los CEI puede reducir o eliminar la necesidad de administrar glucocorticoides por v.o. en los pacientes con asma grave. Para que sean eficaces en el control de la inflamación, los glucocorticoides han de tomarse de un modo continuado. (V. pág. 333 para un resumen del mecanismo de acción de los corticoesteroides.) Las normas actuales recomiendan aplicar el tratamiento con los CEI a todo paciente recién diagnosticado de asma, con unas dosis equivalentes al grado que presenta el paciente en la clasificación del asma (*National Heart, Lung, and Blood Institute* [NHLBI] "*Step Up therapy*"). Cuando mejora el control de la afección durante 3 a 6 meses consecutivos puede considerarse la disminución de las dosis (NHLBI "*Step Down" therapy*), según las indicaciones clínicas.

1. **Acciones sobre el pulmón:** Los CEI no actúan directamente sobre el músculo liso de las vías aéreas, sino que actúan directamente sobre la inflamación subyacente de las vías aéreas disminuyendo la cascada de la inflamación (eosinófilos, macrófagos y linfocitos T); esta acción consigue una mejoría del edema de la mucosa, la disminución de la permeabilidad capilar y la inhibición de la liberación de leucotrienos. Después de varios meses de administración regular, los CEI reducen la hiperreactividad del músculo liso de las vías aéreas frente a una variedad de estímulos broncoconstrictores, como alergenos, irritantes, aire frío y ejercicio físico.

2. **Vía de administración**

   a. **Inhalación:** El desarrollo de los CEI ha reducido notablemente la necesidad del tratamiento sistémico con corticoesteroides para controlar el asma. Utilizar la técnica de inhalación apropiada tiene una importancia crítica para que el tratamiento tenga éxito. Los inhaladores dosificadores contienen propelentes que eyectan el medicamento activo a partir del depósito. Debe instruirse al paciente para que inhale LENTA y PROFUNDAMENTE cuando active el dispositivo; de esta forma se evita que la medicación quede impactada en la mucosa laríngea en vez de hacerlo en el músculo liso bronquial. Si la administración del inhalador dosificador es inapropiada, puede ocurrir que una gran fracción (típicamente, el 80-90%) de los glucocorticoides inhalados se deposite en la boca y la faringe y/o se degluta (fig. 27.4); en este caso únicamente el 10-20% de la dosis medida llega a las vías aéreas. Si los CEI se inhalan de modo inapropiado, la absorción sistémica y los efectos adversos son mucho más probables. Los CEI en forma de polvo seco requieren una técnica de inhalación diferente. Hay que instruir a los pacientes para que inhalen RÁPIDA Y PROFUNDAMENTE para optimizar la llegada del fármaco a los pulmones. Incluso si la administración es adecuada, el depósito del corticoesteroide sobre la mucosa oral y laríngea puede producir efectos adversos, como candidosis orofaríngea y ronquera. Si el paciente realiza un enjuague de estos tejidos mediante la técnica de "silbar y escupir" deberían evitarse los citados efectos adversos.

   b. **Oral/sistémica:** Los pacientes con crisis asmáticas graves (estado asmático) pueden requerir la administración de *metilprednisolona* i.v. o *prednisona* por v.o. Cuando el paciente mejora, se reduce gradualmente la dosis del fármaco hasta suspenderlo al cabo de 1 a 2 semanas. En la mayoría de los casos, en la breve tanda de *prednisona* por v.o. que suele prescribirse para una crisis asmática no se produce supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y no es necesario aplicar esta reducción progresiva.

   c. **Espaciadores:** Un espaciador es una voluminosa cámara acoplada al inhalador dosificador. Gracias a los espaciadores el fármaco se deposita menos en la boca cuando se emplea una técnica de inhalación incorrecta (fig. 27.5). La cámara reduce la velocidad del aerosol inyectado

antes de que penetre en la boca, y esto permite que las partículas de mayor tamaño se depositen en la cámara. En cambio, disminuye la probabilidad de que las partículas más pequeñas, que adquieren a más velocidad, se depositen en la boca y alcancen más fácilmente las vías aéreas. Los espaciadores minimizan el problema de la supresión suprarrenal porque reducen la cantidad de glucocorticoide que se deposita en la orofaringe; también mejoran la administración de los glucocorticoides inhalados y se recomienda su administración prácticamente a todos los pacientes, especialmente a los niños menores de 5 años y los ancianos, para quienes puede ser difícil coordinar la pulsación con la inhalación. Los espaciadores se han de lavar o aclarar con regularidad para disminuir el riesgo de que crezcan bacterias, hongos o levaduras y provoquen un ataque de asma.

3. **Efectos adversos:** Los glucocorticoides por v.o. o parenterales pueden ejercer diversos efectos adversos potencialmente graves (v. pág. 336). Los glucocorticoides inhalados, especialmente si se utilizan con un espaciador, tienen escasos efectos sistémicos. Los estudios realizados han demostrado que el efecto de los CEI sobre el crecimiento óseo longitudinal es insignificante en el niño; en cambio, puede producirse un retraso del crecimiento secundario a la hipoxemia a causa de un mal control del asma en los casos más graves.

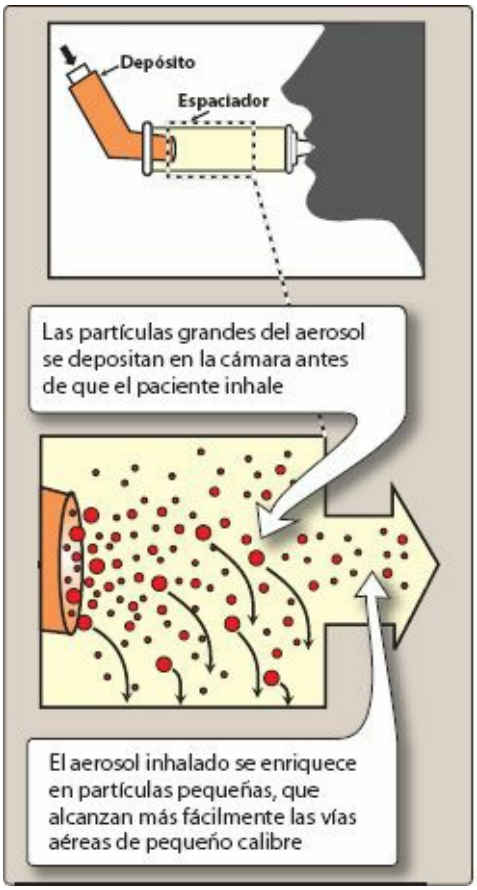


Figura 27.5
Efecto del espaciador al administrar un aerosol inhalado.

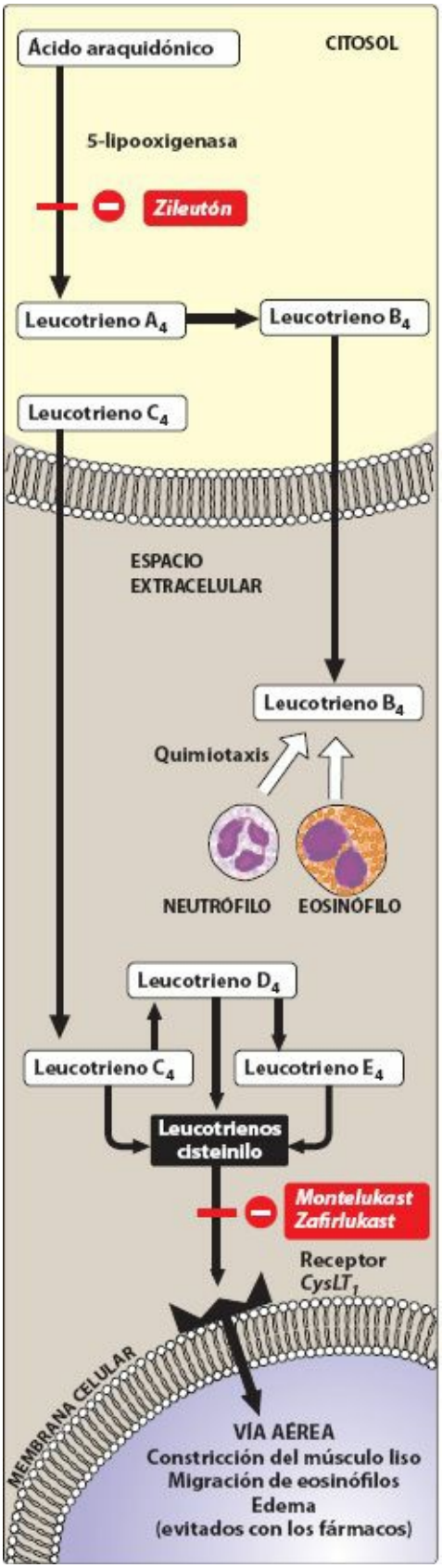


Figura 27.6
Lugares de acción de los fármacos modi†cadores del leucotrieno. $CysLT_1$, leucotrieno-1 cisteinilo.

III. FÁRMACOS ALTERNATIVOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Estos fármacos son útiles para el tratamiento del asma alérgica moderada o grave en los pacientes que no se controlan bien con el tratamiento convencional o que experimentan efectos adversos debido a las altas dosis o tratamientos prolongados con corticoesteroides. Estos fármacos deben utilizarse

conjuntamente con los CEI, no de modo aislado.

A. Antagonistas de los leucotrienos

El leucotrieno (LT) B_4 y los leucotrienos cisteinilo LTC_4, LTD_4 y LTE_4 son productos de la vía de la 5-lipooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico, y forman parte de la cascada inflamatoria.[1] La 5-lipooxigenasa se encuentra en células de origen mieloide, como mastocitos, basófilos, eosinófilos y neutrófilos. El LTB_4 es un potente quimiotáctico para los neutrófilos y eosinófilos; los leucotrienos cisteinilo, en cambio, contraen el músculo liso bronquiolar, aumentan la permeabilidad del endotelio y promueven la secreción mucosa. El *zileutón* es un inhibidor potente y selectivo de la 5-lipooxigenasa, lo que previene la formación de LTB_4 y de leucotrienos cisteinilo. El *zafirlukast* y el *montelukast* son inhibidores reversibles selectivos del receptor leucotrieno-1 cisteinilo, y bloquean los efectos de los leucotrienos cisteinilo (fig. 27.6). El *montelukast*, líder en el mercado de esta clase farmacológica, tiene dos ventajas principales: se recomienda su administración a niños ≥ 1 año y se presenta en comprimidos masticables y en forma de granulado. Los tres fármacos están autorizados para la profilaxis del asma, pero no son eficaces cuando se requiere una broncodilatación inmediata. Entre sus beneficios terapéuticos cabe citar una discreta reducción de las dosis de agonistas adrenérgicos β_2 y de corticoesteroides, así como una mejoría de la función respiratoria.

1. **Farmacocinética:** Los tres fármacos son activos por v.o., aunque la presencia de alimentos dificulta la absorción del *zafirlukast*. Más del 90% de cada uno de estos fármacos se une a las proteínas plasmáticas; se metabolizan ampliamente. El *zileutón* y sus metabolitos se excretan por la orina, mientras que el *zafirlukast*, el *montelukast* y sus metabolitos se eliminan por la bilis.

2. **Efectos adversos:** Con los tres fármacos se han producido aumentos de las enzimas séricas hepáticas, y esto obliga a controlar periódicamente su concentración y a suspender el tratamiento cuando las enzimas superen entre 3 y 5 veces el límite superior de la normalidad. Aunque es muy poco frecuente, la vasculitis eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss) se ha observado con los tres fármacos, sobre todo cuando se reduce la dosis de los glucocorticoides administrados simultáneamente. También pueden producirse cefaleas y dispepsia. El *zafirlukast* y el *zileutón* son inhibidores del citocromo P450. Ambos pueden aumentar las concentraciones séricas de *warfarina*. En la figura 27.6 se resumen los fármacos que modifican la acción de los leucotrienos.



[1]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para consultar la síntesis de los leucotrienos.

B. Cromoglicato de sodio y nedocromilo

El *cromoglicato de sodio* y el *nedocromilo* son antiinflamatorios profilácticos eficaces, pero no son útiles para tratar los ataques agudos de asma porque no son broncodilatadores directos. Estos fármacos pueden bloquear el comienzo de las reacciones asmáticas inmediatas y tardías. Para su empleo en el asma, el *cromoglicato de sodio* se administra por inhalación de un polvo de partículas microfinas o en solución en aerosol. Sus efectos adversos son mínimos, ya que su absorción es escasa. El tratamiento previo con *cromoglicato* bloquea la broncoconstricción inducida por los alergenos y el ejercicio. El *cromoglicato* también es útil para reducir los síntomas de la rinitis alérgica. Para determinar su eficacia es necesario realizar una prueba de 4 a 6 semanas. Por su seguridad, a menudo se recomienda efectuar un ensayo inicial con *cromoglicato de sodio*,

especialmente en el niño y en la mujer embarazada. Las reacciones tóxicas, de carácter leve, incluyen una sensación de sabor amargo e irritación faríngea y laríngea. La brevedad de su acción hace necesaria la administración de estos fármacos varias veces al día, y esto afecta el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y, por lo tanto, a su eficacia. El *cromoglicato de sodio* y el *nedocromilo* no deben reemplazar como base del tratamiento del asma a los CEI o a los agonistas β_2 de alivio rápido.

C. Antagonistas colinérgicos

Los anticolinérgicos son menos eficaces, en general, que los agonistas adrenérgicos β_2. Bloquean la contracción vagal del músculo liso de las vías aéreas así como la secreción mucosa. Administrado por inhalación, el *ipratropio*, un derivado cuaternario de la *atropina*, es útil en los pacientes que no toleran los agonistas adrenérgicos. Su acción es de comienzo lento y casi no tiene efectos adversos. Estos fármacos no son tradicionalmente eficaces para tratar el asma, a menos que coexista una EPOC.

D. Teofilina

La *teofilina* es un broncodilatador que alivia la obstrucción del flujo aéreo en el asma crónica y disminuye sus síntomas. Se absorbe bien por vía digestiva y existen varios preparados de liberación prolongada. En épocas anteriores la *teofilina* constituía la base del tratamiento del asma, pero ha quedado reemplazada en gran parte por los agonistas β_2 y los corticoesteroides, debido a su estrecho intervalo terapéutico, a su perfil de efectos adversos y a las posibles interacciones farmacológicas. Las sobredosis pueden causar convulsiones o arritmias potencialmente letales. La *teofilina* se metaboliza en el hígado, y es un sustrato para la CYP1A2 y el citocromo 3A4; interactúa desfavorablemente con muchos fármacos.

E. Omalizumab

El *omalizumab* es un anticuerpo monoclonal obtenido mediante técnicas de ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana y, como consecuencia, disminuye la unión de ésta al receptor de IgE de alta afinidad en la superficie de los mastocitos y basófilos. La disminución de la IgE superficial limita el grado de liberación de los mediadores de la respuesta alérgica. El *omalizumab* puede ser particularmente útil para el tratamiento del asma alérgica moderada o grave en pacientes que no consiguen un control adecuado con el tratamiento convencional. Debido a su alto costo, a las limitaciones de la dosificación y a los datos disponibles de ensayos clínicos, no se suele utilizar como tratamiento de primera línea.

En la figura 27.7 se muestran los lineamientos terapéuticos para el asma.

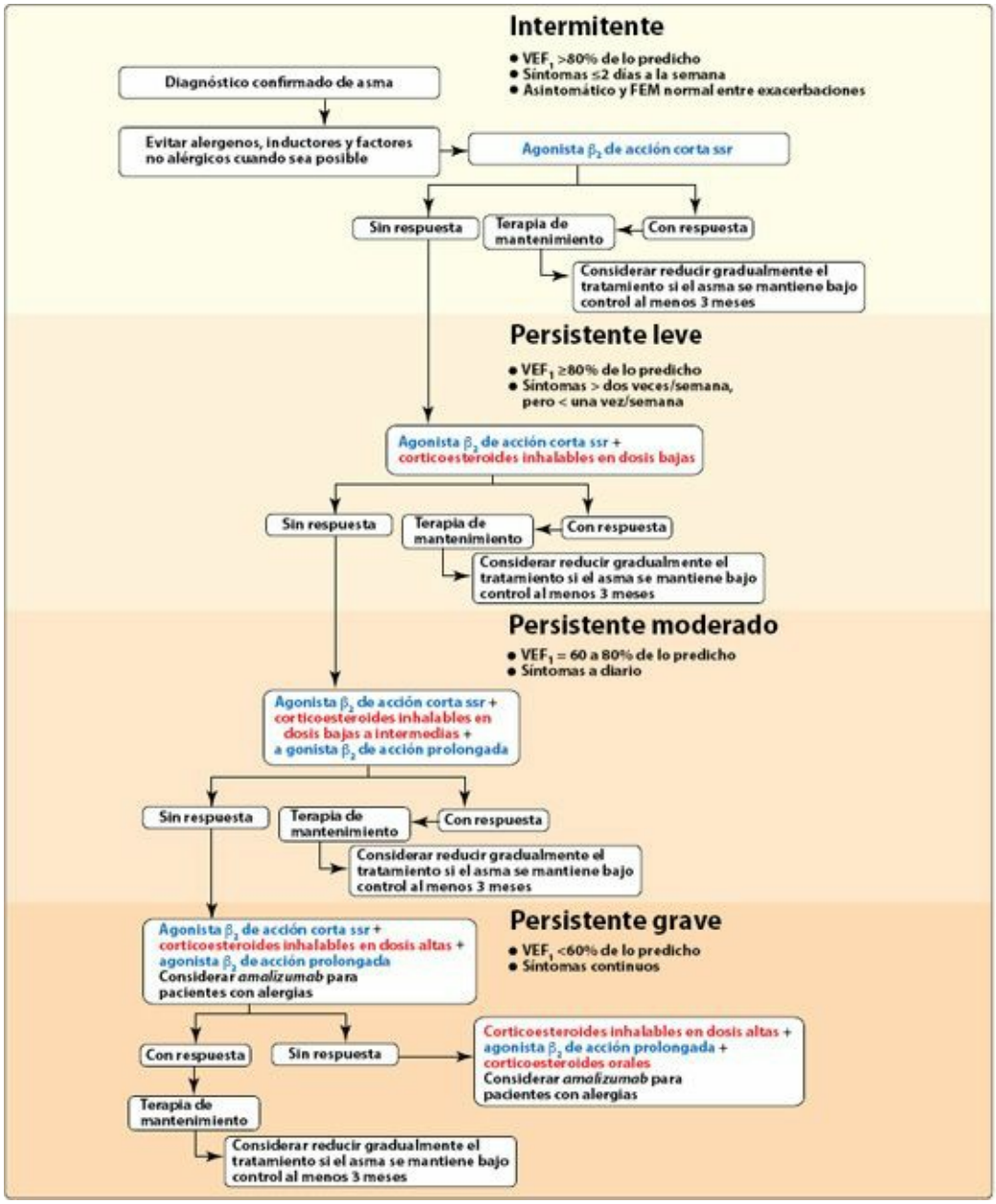


Figura 27.7

Lineamientos terapéuticos para el asma en pacientes ≥12 años. VEF_1, volumen de espiración forzada en un segundo; FEM, ujo espiratorio máximo; ssr, según se requiera para aliviar los síntomas. [Nota: antes de agregar un nuevo medicamento o de cambiar una dosi cación, veri car el apego del paciente, el control ambiental y las comorbilidades.]

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS	CONTROL A LARGO PLAZO
I: EPOC leve	VEF_1 > 80% del valor previsto	Broncodilatadores de acción breve cuando sean necesarios
II: EPOC moderada	VEF_1 = 50-80% del valor previsto	Tratamiento regular con uno o más broncodilatadores Glucocorticoides inhalados
III: EPOC grave	VEF_1 30-50% del valor previsto	Antibióticos en las exacerbaciones agudas de la EPOC caracterizadas por un mayor volumen y purulencia de las secreciones
IV: EPOC muy grave	VEF_1 < 30% de lo predicho o VEF_1 < 50% de lo predicho más insuficiencia respiratoria crónica	Agregar oxigenoterapia a largo plazo (en caso de insuficiencia respiratoria crónica) Considerar tratamiento quirúrgico

Figura 27.8

Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable. VEF_1, volumen espiratorio forzado en 1 s.

IV. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La EPOC es una obstrucción crónica irreversible del flujo aéreo. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para la EPOC y está directamente relacionado con el declive progresivo de la función del pulmón, tal como demuestran los resultados del volumen espiratorio forzado (VEF). Independientemente del estadio o la gravedad de la EPOC y de la edad del paciente, debe recomendarse el abandono del tabaco y/o su evitación continuada. Los broncodilatadores inhalados, como los anticolinérgicos (*ipratropio* y *tiotropio*) y los agonistas adrenérgicos β_2, son la base del tratamiento de la EPOC (fig. 27.8). Estos fármacos aumentan el flujo aéreo, alivian los síntomas y reducen las exacerbaciones de la enfermedad. Las combinaciones de un anticolinérgico con un agonista β_2 pueden ser útiles cuando no se ha obtenido una respuesta adecuada sólo con un broncodilatador inhalado. Por ejemplo, la combinación de *salbutamol* e *ipratropio* proporciona una broncodilatación mayor que la obtenida con cualquiera de los dos fármacos administrados separadamente. La ventaja de los fármacos de acción más prolongada, como el *salmeterol* y el *tiotropio*, es que permiten una administración más espaciada. El uso de los CEI debe limitarse a los pacientes cuyo VEF en 1 s (VEF_1) sea < 50% del valor previsto y que hayan presentado tres o más exacerbaciones en los últimos 3 años (estadio III o IV). Aunque la adición de los CEI puede aportar un alivio sintomático, no influye en la disminución progresiva del VEF_1. La adición de un agonista β_2 de acción prolongada, como el *salmeterol*, mejora la función pulmonar y la calidad de vida, al tiempo que reduce la frecuencia de las exacerbaciones.

V. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA RINITIS ALÉRGICA

La rinitis es una inflamación de las mucosas nasales que se caracteriza por estornudos, prurito nasal/ocular, rinorrea acuosa y congestión nasal. Los ataques pueden desencadenarse por inhalación de un alergeno (polvo, polen o caspa animal). El material extraño interactúa con los mastocitos revestidos de IgE, generada en respuesta a una exposición previa al alergeno (fig. 27.9). Los mastocitos liberan mediadores, como la histamina, leucotrienos y factores quimiotácticos, que promueven el espasmo bronquiolar y el engrosamiento de la mucosa por edema e infiltración celular. Las combinaciones de antihistamínicos orales con descongestionantes son los tratamientos de primera línea para la rinitis alérgica. Los efectos sistémicos asociados con estos preparados por v.o. (sedación, insomnio y, raras veces, arritmias cardíacas) han aumentado el interés por la aplicación intranasal de los fármacos.

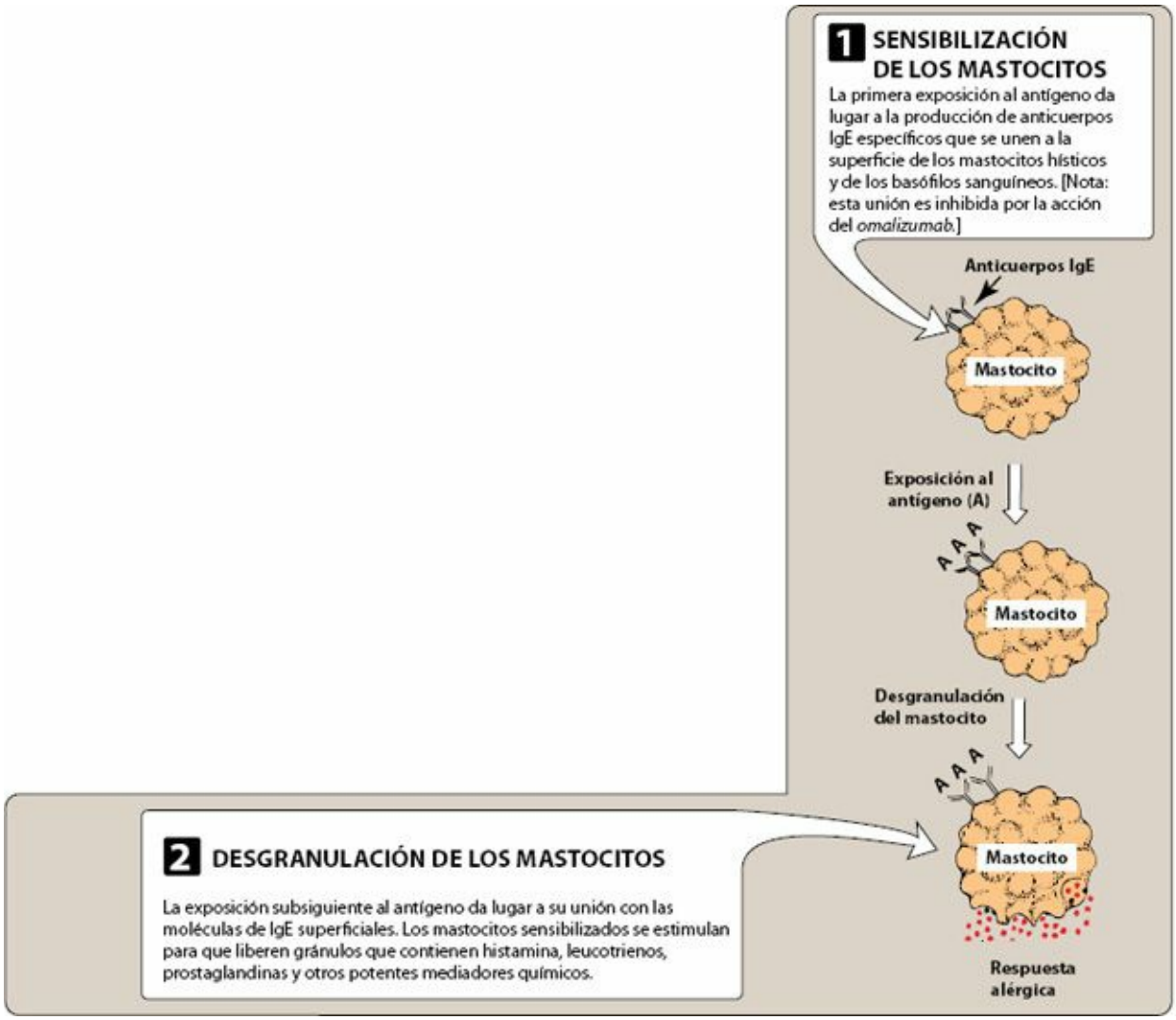


Figura 27.9
Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por moléculas de inmunoglobulina E (IgE) pueden producir rinitis.

A. Antihistamínicos (antagonistas del receptor H_1)

Los antihistamínicos son las sustancias que se utilizan con más frecuencia en el tratamiento de la rinorrea acuosa con estornudos que se observa en la rinitis alérgica. Los antagonistas del receptor histamínico H_1, como la *difenhidramina*, la *clorfenamina*, la *loratadina* y la *fexofenadina*, son útiles para tratar los síntomas de la rinitis alérgica producidos por la liberación de histamina. Existen formas farmacéuticas de venta sin receta para la aplicación de antihistamínicos oculares y nasales de un modo más directo a los tejidos afectados. Las combinaciones de antihistamínicos con descongestionantes (v. más adelante) son eficaces cuando la congestión forma parte de la rinitis alérgica. Los antihistamínicos difieren en su capacidad para producir sedación y en la duración de su acción. En general, los efectos adversos anticolinérgicos de los antihistamínicos de primera generación (sequedad ocular y bucal, trastornos de la micción y/o la defecación) son transitorios y pueden resolverse en 7 a 10 días. El estreñimiento que se asocia con la administración crónica de los antihistamínicos de primera generación no es transitorio y puede requerir un tratamiento con reblandecedores fecales, especialmente en los pacientes más predispuestos.

B. Agonistas adrenérgicos α

Los agonistas adrenérgicos α de acción breve *(*descongestionantes nasales*)*, como la *fenilefrina*,

contraen las arteriolas dilatadas de la mucosa nasal y reducen la resistencia de las vías aéreas. También está disponible la *oximetazolina*, de acción más prolongada. Al administrar estos fármacos en forma de aerosol, el inicio de su acción es rápido y presentan escasos efectos sistémicos. La administración por v.o. prolonga su acción y aumenta los efectos sistémicos. Se utilizan frecuentemente combinaciones de estos fármacos con antihistamínicos. Los agonistas adrenérgicos βno deben usarse durante muchos días debido al riesgo de congestión nasal de rebote (*rinitis farmacológica*). Los adrenérgicos βno se emplean en el tratamiento a largo plazo de la rinitis alérgica. La administración oral de adrenérgicos agonistas no sólo resulta en una mayor duración de acción, sino también en el aumento de efectos sistémicos. Las combinaciones de estos agentes con antihistamínicos se utilizan con frecuencia.

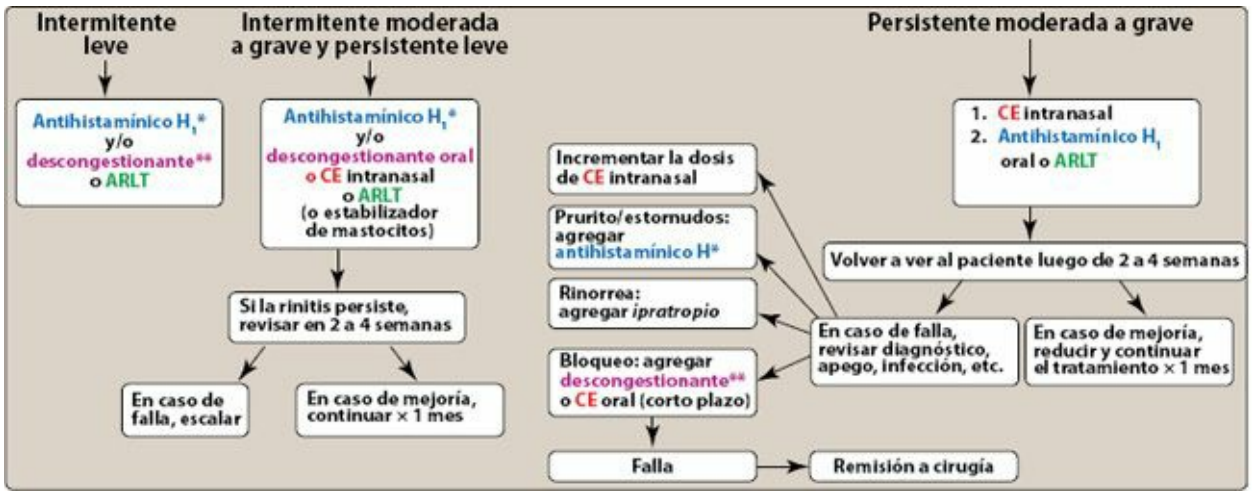


Figura 27.10
Lineamientos terapéuticos para rinitis alérgica. *antihistamínico oral o intranasal; **descongestionante oral o intranasal; ARLT, antagonista de receptores de leucotrieno; CE, corticoesteroide. El fármaco anticolinérgico ipratropio, administrado por vía intranasal, se reserva para los casos en que el tratamiento de la rinitis alérgica falla.

C. Corticoesteroides

Los corticoesteroides, como la *beclometasona*, la *budesonida*, la *fluticasona*, la *flunisolida* la *ciclenisoda*, la *mometasona* y la *triamcinolona*, son eficaces cuando se administran en *spray* nasal. [Nota: su absorción sistémica es mínima y los efectos adversos del tratamiento con corticoesteroides intranasales son de tipo local, como irritación nasal, epistaxis, odinofagia y, raras veces, candidosis.] Para evitar la absorción sistémica hay que advertir al paciente sobre la importancia de que el fármaco se deposite localmente (NO debe inhalarse profundamente el fármaco, ya que el tejido blanco es la nariz y no los pulmones ni la garganta). Los esteroides tópicos pueden ser más eficaces que los antihistamínicos sistémicos para aliviar los síntomas nasales de la rinitis alérgica o no alérgica. Aunque se desconocen los efectos de la administración a largo plazo, se considera que estos fármacos son generalmente seguros. Se aconseja, sin embargo, valorar periódicamente el estado del paciente. Es posible que el tratamiento de la rinitis alérgica no consiga mejorías hasta 1 a 2 semanas después de haberse iniciado.

D. Cromoglicato de sodio

El *cromoglicato de sodio* intranasal puede ser útil, especialmente cuando se administra antes del contacto con un alergeno. Para optimizar el efecto terapéutico del *cromoglicato*, éste debe administrarse al menos 1 a 2 semanas antes de la exposición al alergeno. Debido a la corta duración

de su acción, es necesario aplicarlo varias veces al día, y esto puede deteriorar el cumplimiento del tratamiento y, por lo tanto, la eficacia terapéutica.

E. Antagonistas de leucotrieno

El antagonista de leucotrieno *montelukast* está indicado para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne.

En la figura 27.10 se presentan los lineamientos terapéuticos para la rinitis alérgica.

VI. ANTITUSÍGENOS

La *codeína* es el tratamiento de referencia para suprimir la tos debido a su larga historia de disponibilidad y uso. La *codeína* reduce la sensibilidad de los centros tusígenos en el sistema nervioso central ante los estímulos periféricos y disminuye la secreción de moco. Estos efectos terapéuticos se producen a dosis más bajas que las necesarias para la analgesia, pero aún así capaces de provocar a menudo efectos adversos como estreñimiento, disforia y fatiga, además de su potencial adictivo. (V. pág. 169 para una exposición más completa de los opiáceos.) El *dextrometorfano* es un derivado sintético de la *morfina* que suprime la respuesta del centro tusígeno. Carece de efectos analgésicos y tiene un escaso potencial adictivo, pero puede producir disforia a dosis altas, con posibilidad de consumo abusivo. El *dextrometorfano* tiene un perfil de efectos adversos significativamente más favorable que la *codeína* y se ha demostrado que es igualmente eficaz que ésta para suprimir la tos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

27.1 Una niña de 12 años con antecedentes de asma presentó tos, disnea y sibilancias después de visitar unas caballerizas. Los síntomas se agudizaron de tal modo que sus padres la llevaron al servicio de urgencias. En la exploración física se observó la existencia de sudoración, disnea, taquicardia y taquipnea. La frecuencia respiratoria era de 42/min, y la presión arterial, 132/65 mmHg. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede contrarrestar rápidamente esta broncoconstricción?

A. Cromoglicato de sodio inhalado.

B. Beclometasona inhalada.

C. Salbutamol inhalado.

D. Propranolol i.v.

E. Teofilina oral.

Respuesta correcta = C. La inhalación de un agonista β_2 de acción rápida como el salbutamol suele proporcionar una broncodilatación inmediata. Las crisis asmáticas agudas requieren a menudo un corticoesteroide i.v., como la metilprednisolona. La beclometasona inhalada no aporta una cantidad suficiente de esteroide para combatir plenamente la inflamación de las vías aéreas. El propranolol es un antagonista β y agravaría la broncoconstricción de la paciente. El cromoglicato puede usarse profilácticamente para reducir la respuesta inflamatoria, pero carece de eficacia para aliviar los síntomas agudos.

27.2 Una niña de 9 años sufre asma grave, que requirió tres hospitalizaciones durante el año anterior. Ahora recibe un tratamiento que ha reducido considerable-mente la frecuencia de los ataques graves. ¿Cuál de los siguientes tratamientos tiene más probabilidades de haber producido esta mejoría?

A. Salbutamol en aerosol.

B. Cromoglicato de sodio en inhalación.

C. Fluticasona en aerosol.

D. Teofilina por v.o.

E. Zafirlukast por v.o.

Respuesta correcta = C. La administración de un corticoesteroide directamente en el pulmón reduce significativamente la frecuencia de los ataques asmáticos graves. Este beneficio se logra con un mínimo riesgo de que el tratamiento con un corticoesteroide provoque efectos sistémicos adversos importantes. El salbutamol sólo se utiliza para tratar los episodios asmáticos agudos. Los otros fármacos pueden reducir la gravedad de los ataques, pero no en el mismo grado ni con la misma constancia que con la fluticasona (u otros corticoesteroides).

27.3 A un oficial de policía jubilado de 68 años que había fumado medio paquete de tabaco al día durante los últimos 40 años se le diagnostica enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La espiración es difícil durante el ciclo respiratorio, pero los síntomas son leves e intermitentes. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el tratamiento inicial más apropiado?

A. Corticoesteroides sistémicos.

B. Salbutamol.

C. Salmeterol.

D. Tiotropio + salmeterol.

E. Teofilina.

Respuesta correcta = B. Todos los pacientes sintomáticos con EPOC deben recibir un broncodilatador de acción corta, para utilizarlo según las necesidades. Si los síntomas no se controlan adecuadamente con un broncodilatador de acción corta, puede añadirse otro de acción prolongada, como el salmeterol, siguiendo una pauta regular. Los corticoesteroides sistémicos se utilizan para tratar las crisis en los pacientes con EPOC. En la enfermedad moderada o grave está indicada la administración de tiotropio + salmeterol. La teofilina es un broncodilatador oral beneficioso en algunos pacientes con EPOC estable, pero debido a su potencial tóxico no es aconsejable como tratamiento inicial.

Fármacos gastrointestinales y antieméticos 28

I. GENERALIDADES

En este capítulo se describen los fármacos que se utilizan para el tratamiento de tres situaciones clínicas frecuentes que afectan al aparato digestivo: úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); vómitos inducidos por la quimioterapia, y diarrea y estreñimiento. Muchos de los fármacos que se describen en otros capítulos también pueden utilizarse en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales. El *difenoxilato*, por ejemplo, que es un derivado de la *petidina*, disminuye la actividad peristáltica intestinal y es útil en el tratamiento de la diarrea grave. El corticoesteroide *dexametasona* tiene unas excelentes propiedades antieméticas. Otros fármacos (p. ej., los antagonistas del receptor H_2 y los inhibidores de la bomba de protones [IBP]) se emplean para curar la úlcera péptica; los inhibidores selectivos de los receptores de serotonina, como el *ondansetrón* o el*granisetrón*, que combaten el vómito, se utilizan casi exclusivamente para tratar los procesos digestivos.

II. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LAS ÚLCERASPÉPTICAS

Aunque no se conoce bien lapatogenia de la enfermedad ulcerosa péptica, se reconocen varios factores causales importantes: administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), infección por la bacteria Gram negativa *Helicobacter pylori*, hipersecreción de ácido clorhídrico (HCl) y capacidad insuficiente de defensa de la mucosa frente al ácido gástrico. Los enfoques de tratamiento son: *1)* erradicar la infección por *H. pylori*; *2)* reducir la secreción ácida gástrica con la administración de antagonistas del receptor H_2 o IBP, y/o *3)* administrar sustancias que protejan la mucosa gástrica y eviten que se lesione, como el *misoprostol* y el *sucralfato*. [Nota: si los pacientes no toleran los tratamientos descritos, otra opción sería neutralizar el ácido gástrico con antiácidos no absorbibles.] En la figura 28.1 se resumen los fármacos eficaces para tratar la enfermedad ulcerosa péptica.

A. Antimicrobianos

El tratamiento óptimo para los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica (úlceras duodenales o gástricas) infectados por *H. pylori* requiere el uso de antimicrobianos. Para documentar esta infección se utilizan la biopsia endoscópica de la mucosa gástrica o diversos métodos no invasivos, como la serología y el análisis del aire espirado después de administrar urea marcada. En la figura 28.2 se ilustra una muestra biópsica en la que *H. pylori* está íntimamente asociado con la mucosa gástrica. La erradicación de *H. pylori* logra la rápida curación de las úlceras pépticas activas, con bajos porcentajes de recurrencia (menos del 15%, en comparación con el 60-100% al año en los pacientes con úlceras iniciales que recibieron el tratamiento antisecretor tradicional). La erradicación con éxito de *H. pylori* (80-90%) es posible con diversas combinaciones de antimicrobianos. En la actualidad se efectúan series de 2 semanas de un tratamiento triple (un IBP + *metronidazol* o *amoxicilina* + *claritromicina*) o cuádruple (*salicilato de bismuto* + *metronidazol* + *tetraciclina* + un IBP), con lo que se consigue habitualmente una curación del 90% o más. Las sales de bismuto no neutralizan el ácido gástrico, pero inhiben la pepsina y aumentan la secreción de moco, ayudando a formar una barrera que se opone a la difusión del ácido en la úlcera. El tratamiento con un solo antimicrobiano es menos eficaz (erradicación del 20-40%), da lugar a resistencia antimicrobiana y no se recomienda en absoluto; tampoco se recomienda cambiar los antibióticos (es decir, no sustituir *amoxicilina* por *ampicilina*, *claritromicina* por *eritromicina* o

tetraciclina por *doxiciclina*). [Nota: la ERGE (con sensación de pirosis) no se asocia con la infección por *H. pylori* y no responde al tratamiento con antibióticos.]



Figura 28.1
Resumen de los fármacos empleados para tratar la enfermedad ulcerosa péptica. (Continúa)

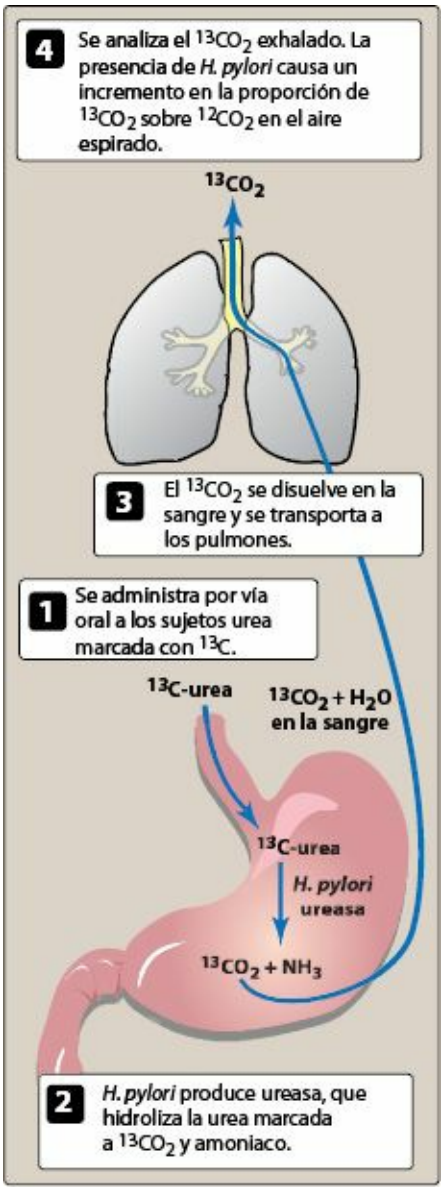


Figura 28.2
Prueba de urea en el aliento, uno de varios métodos no invasivos para detectar la presencia de Helicobacter pylori.

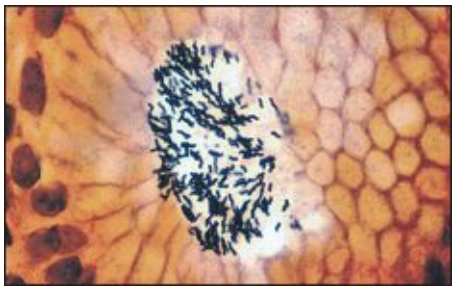


Figura 28.3
Helicobacter pylori en asociación con la mucosa gástrica.

B. Regulación de la secreción ácida gástrica

La secreción ácida gástrica producida por las células parietales de la mucosa se estimula mediante la acción de la acetilcolina, la histamina y la gastrina (fig. 28.4). La unión de acetilcolina, histamina o gastrina al receptor provoca la activación de proteincinasas, que a su vez estimulan la bomba de protones H^+/K^+-adenosín-trifosfatasa (ATPasa) para que bombee iones de hidrógeno

hacia la luz del estómago a cambio de iones potasio. En cambio, la unión de prostaglandina E_2 y somatostatina a su receptor disminuye la producción de ácido gástrico. [Nota: la unión de histamina activa la adenilato ciclasa, mientras que la unión de prostaglandina E_2 inhibe esta enzima. La gastrina y la acetilcolina actúan induciendo un aumento de los niveles intracelulares de calcio.] Aunque los antagonistas del receptor H_2 bloquean la acción de la histamina en todos los receptores H_2, su principal uso clínico es el de inhibir la secreción ácida gástrica, y son particularmente eficaces frente a la que se produce durante la noche. El bloqueo competitivo de la unión de la histamina a los receptores H_2 por parte de estos fármacos reduce las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico y, consiguientemente, la secreción ácida gástrica. Tras una sola dosis, los cuatro fármacos que se utilizan en Estados Unidos con este fin (*cimetidina*, *ranitidina*, *famotidina* y *nizatidina*) inhiben potentemente (> 90%) la secreción ácida basal, la secreción estimulada por los alimentos y la secreción nocturna. La *cimetidina* es el prototipo de antagonista del receptor histamínico H_2; sin embargo, su utilidad está limitada por su perfil de efectos adversos y por sus interacciones farmacológicas.

1. **Acciones:** Los antagonistas del receptor histamínico H_2 (*cimetidina, ranitidina, famotidina* y *nizatidina*) actúan selectivamente sobre los receptores H_2 del estómago, los vasos sanguíneos y otros lugares; en cambio, carecen de acción sobre los receptores H_1. Son antagonistas competitivos de la histamina y totalmente reversibles.

2. **Usos terapéuticos:** El empleo de estos fármacos ha disminuido tras la aparición de los IBP.

   a. Úlceras pépticas: Los cuatro fármacos son igualmente eficaces para promover la curación de las úlceras duodenales y gástricas. Sin embargo, las recurrencias son frecuentes después de suspender el tratamiento con estos antagonistas H_2 (60-100% al año). Los pacientes con úlceras provocadas por AINE deben tratarse con IBP, porque éstos curan y previenen las úlceras mejor que los antagonistas H_2.

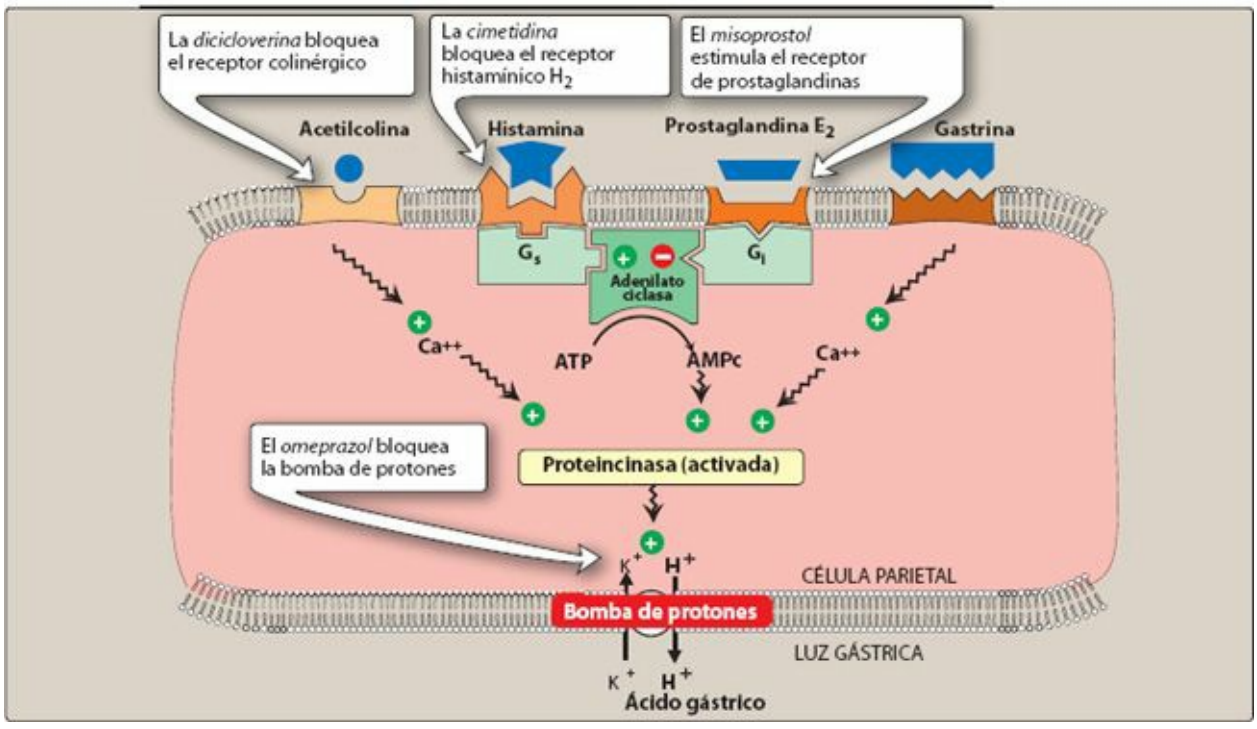


Figura 28.4

Efectos de la acetilcolina, la histamina, la prostaglandina E_2 y la gastrina sobre la secreción ácida de las células parietales del estómago. G_s y G_i son proteínas de la membrana que sirven de mediadoras para el efecto estimulante o inhibidor del acoplamiento del receptor a la adenilato ciclasa. AMPc, monofosfato de adenosina cícliclo; ATP, trifosfato de adenosina.

b. Úlceras agudas por estrés: Estos fármacos son útiles para el tratamiento de las úlceras agudas por estrés en pacientes graves ingresados en las unidades de cuidados intensivos. En estos casos se inyectan habitualmente por vía i.v.

c. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: Las dosis bajas de antagonistas H_2, recientemente autorizadas para la venta sin receta, son eficaces para la prevención y el tratamiento de la pirosis (reflujo gastroesofágico); sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes no mejora. En la actualidad se prefiere la administración de IBP para combatir este trastorno. Dado que la acción de los antagonistas del receptor H_2 consiste en detener el proceso de la secreción ácida, es posible que no se alivien los síntomas durante, al menos, los primeros 45 min. De un modo más eficaz, aunque transitorio, los antiácidos neutralizan el ácido secretado que ya se encuentra en el estómago. Finalmente, al cabo de 2 semanas de tratamiento puede aparecer tolerancia a los efectos de los antagonistas H_2.

3. Farmacocinética

a. Cimetidina: La *cimetidina* y el resto de los antagonistas H_2 se administran por v.o., se distribuyen ampliamente por el organismo (llegan a la leche y atraviesan la placenta) y se excretan principalmente por la orina (fig. 28.5). La *cimetidina* suele presentar una semivida sérica breve, que aumenta en caso de insuficiencia renal. Aproximadamente el 30% de la dosis de *cimetidina* es inactivada lentamente por el sistema de la oxigenasa de función mixta en los microsomas hepáticos (v. pág. 14) y puede interferir en el metabolismo de otros muchos fármacos; el 70% restante se excreta sin cambios por la orina. Las dosis de todos estos fármacos deben reducirse en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. La *cimetidina* inhibe el citocromo P450 y puede enlentecer el metabolismo de diversos fármacos y, por lo tanto, potenciar su acción (p. ej., *warfarina*, *diazepam*, *fenitoína*, *quinidina*, *carbamazepina*, *teofilina* e *imipramina* (fig. 28.6). Esto origina a veces efectos adversos clínicos graves.

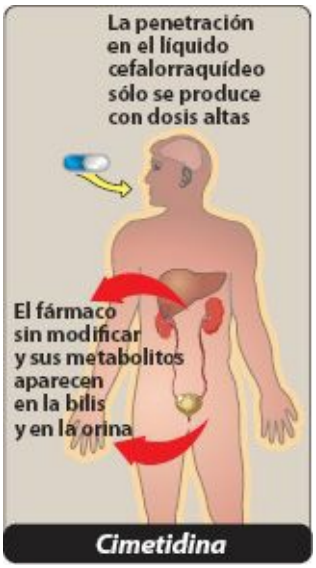


Figura 28.5

Administración y destino de la *cimetidina*.

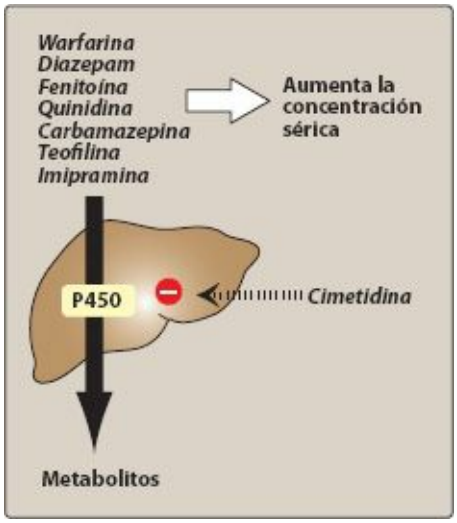


Figura 28.6
Interacciones farmacológicas con la *cimetidina*.

b. Ranitidina: En comparación con la *cimetidina*, la *ranitidina* tiene una acción más prolongada y es 5 a 10 veces más potente. La *ranitidina* genera unos efectos adversos mínimos y, al contrario que la *cimetidina*, no produce las acciones antiandrogénicas o estimulantes de la prolactina. Asimismo, tampoco inhibe el sistema oxigenasa de función mixta y, por lo tanto, no influye en la concentración de otros fármacos.

c. Famotidina: La acción farmacológica de la *famotidina* es similar a la de la *ranitidina*, pero es entre 3 y 20 veces más potente que ésta, y de 20 a 50 veces más potente que la *cimetidina*.

d. Nizatidina: La acción farmacológica y la potencia de la *nizatidina* son similares a las de la *ranitidina*. A diferencia de la *cimetidina*, la *ranitidina* y la *famotidina*, que se metabolizan en el hígado, la *nizatidina* se elimina principalmente por el riñón. Debido al escaso metabolismo de primer paso de la *nizatidina*, su biodisponibilidad es casi del 100%.

4. Efectos adversos: Los efectos adversos de la *cimetidina* suelen ser de poca importancia y están relacionados principalmente con su acción farmacológica, es decir, la reducción de la producción de ácido gástrico. Los efectos adversos se observan sólo en un pequeño número de pacientes y generalmente no obligan a suspender la administración. Los efectos adversos más frecuentes consisten en cefalea, mareos, diarrea y mialgias. Otros efectos sobre el sistema nervioso central (confusión mental, alucinaciones) ocurren sobre todo en los pacientes de edad avanzada o tras la administración i.v. La *cimetidina* actúa como un antiandrógeno no esteroideo y puede producir también efectos de tipo endocrino, que consisten en ginecomastia, galactorrea (emisión mamaria continua de leche) y disminución de las cifras de espermatozoides. A excepción de la *famotidina*, todos los demás fármacos de este tipo inhiben el metabolismo gástrico de primer paso del etanol. Es posible que los fármacos como el *ketoconazol*, cuya absorción gástrica depende de un medio ácido, no se absorban eficazmente si se administran conjuntamente con uno de estos antagonistas.

C. Inhibidores de la bomba de protones (IBP)H^+/K^+-ATPasa

El *omeprazol* es el primero de una clase de fármacos que se unen al sistema H^+/K^+-ATPasa (bomba de protones) de la célula parietal y, por lo tanto, suprimen la secreción de hidrogeniones hacia la luz gástrica. La bomba de protones unida a la membrana es el paso final en la secreción de ácido

gástrico (v. fig. 28.4). Actualmente se dispone de otros cuatro IBP: *lansoprazol*, *rabeprazol*, *pantoprazol* y *esomeprazol*.

1. **Acciones:** Estas sustancias son profármacos y están formulados con una cubierta entérica resistente al ácido para protegerlos frente a una degradación prematura en el estómago. La cubierta se elimina en el medio alcalino del duodeno, y el profármaco, una base débil, se absorbe y se transporta a los canalículos de la célula parietal. Allí se convierte en la forma activa, que reacciona con un residuo de cisteína de la H^+/K^+-ATPasa y forma un enlace covalente estable. Han de transcurrir aproximadamente 18 h para que se resintetice la enzima. A las dosis estándar, todos los IBP inhiben en más del 90% la secreción de ácido gástrico, basal o estimulada. Se dispone también de un preparado oral que contiene *omeprazol* combinado con *bicarbonato sódico* para obtener una absorción más rápida.

2. **Usos terapéuticos:** Dada la superioridad de los IBP sobre los antagonistas H_2 en cuanto a la supresión de la producción de ácido y la curación de las úlceras pépticas, los primeros son los fármacos de elección en la esofagitis erosiva y la úlcera duodenal activa, así como en el tratamiento a largo plazo de los procesos hipersecretores (p. ej., el síndrome de Zollinger-Ellison, en el que un tumor productor de gastrina causa hipersecreción de HCl). Estos fármacos están autorizados para el tratamiento de la ERGE. Los estudios clínicos han mostrado que los IBP disminuyen el riesgo de hemorragias por las úlceras debidas al *ácido acetilsalicílico* u otros AINE. También se utilizan con éxito en las pautas antimicrobianas para la erradicación de *H. pylori*. Para que el efecto sea máximo, los IBP deben administrarse 30 min antes del desayuno o de la comida principal del día. Si se necesita además un antagonista del receptor H_2, para lograr el máximo efecto éste debe administrarse bastante después del IBP. Los antagonistas H_2 reducen la actividad de la bomba de protones, la cual debe estar activa para que los IBP sean eficaces. En los pacientes con ERGE en quienes la administración de IBP una vez al día es parcialmente eficaz, puede mejorarse el control de los síntomas si se administran dos veces al día, o si se mantiene el IBP por la mañana y se añade un antagonista H_2 por la tarde.

3. **Farmacocinética:** Todos estos fármacos son preparados de liberación prolongada con eficacia por v.o. [Nota: algunos también están disponibles en inyección i.v.] Sus metabolitos se excretan por la orina y las heces.

4. **Efectos adversos:** Los IBP suelen ser bien tolerados, pero se han plan-teado dudas acerca de la seguridad a largo plazo debido al posible aumento en el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral (fig. 28.7). El mayor riesgo corresponde a pacientes que reciben IBP por un año o más. Se ha demostrado que los IBP, en particular *omeprazol*, reducen la eficacia del *clopidogrel* por inhibición de CYP2C19. Aún se discute si existe una relación de causa y efecto definida entre estos dos fármacos. Sin embargo, la FDA ha recomendado no usarlos de manera simultánea debido a un posible aumento en el riesgo de episodios cardiovasculares. El *omeprazol* inhibe el metabolismo de la *warfarina*, la *fenitoína*, el *diazepam* y la *ciclosporina*. En cambio, las interacciones farmacológicas no constituyen un problema con los otros IBP. El tratamiento prolongado con sustancias que suprimen el ácido gástrico, como los IBP y los antagonistas H_2, puede reducir los niveles de vitamina B_{12}, ya que su absorción requiere un medio ácido. Otro problema del aumento prolongado del pH gástrico es que la absorción de los productos de carbonato cálcico en la parte alta del intestino requiere un pH bajo. El aumento del pH gástrico aumenta las posibilidades de que esta absorción sea incompleta. Una opción eficaz sería la de utilizar citrato cálcico como fuente de calcio en los pacientes que reciben de forma prolongada

medicamentos supresores del ácido. La absorción de la sal citrato no se ve afectada por el pH gástrico. Se ha observado un número creciente de casos de diarrea y colitis por *Clostridium difficile* en pacientes extrahospitalarios que reciben IBP, de modo que hay que aconsejar a los pacientes que si se presenta diarrea durante varios días interrumpan el tratamiento y contacten con su médico para un control posterior.

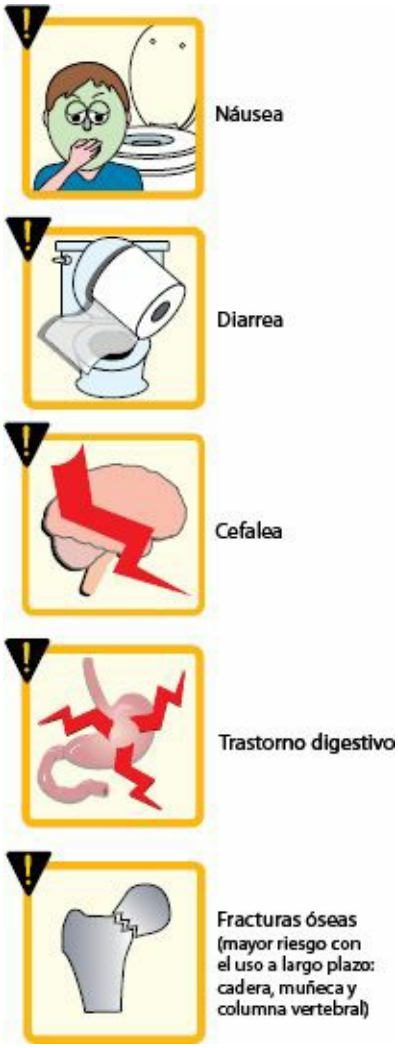


Figura 28.7
Algunos efectos adversos del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

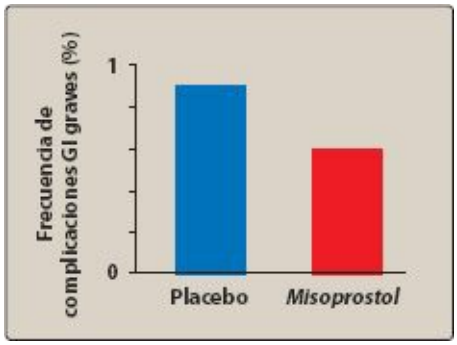


Figura 28.8
El *misoprostol* reduce las complicaciones gastrointestinales (GI) graves en los pacientes con artritis reumatoide que reciben antiinflamatorios no esteroideos.

D. Prostaglandinas

La prostaglandina E_2 producida por la mucosa gástrica inhibe la secreción de HCl y estimula la secreción de moco y bicarbonato (efecto cito-protector). Se cree que el déficit de prostaglandinas interviene en la patogenia de las úlceras pépticas. El *misoprostol*, un análogo estable de la prostaglandina E_1, así como algunos IBP, están autorizados para la prevención de las úlceras gástricas inducidas por los AINE (fig. 28.8). Este fármaco es menos eficaz que los antagonistas H_2 y los IBP para el tratamiento agudo de las úlceras pépticas. Aunque el *misoprostol* posee acciones citoprotectoras, clínicamente sólo es eficaz a dosis altas, que disminuyen la secreción ácida gástrica. Es posible que no esté justificada la administración sistemática de *misoprostol*, excepto en los pacientes que toman AINE y presentan un alto riesgo de aparición de úlceras gástricas, como ocurre en los ancianos o los pacientes con complicaciones ulcerosas. Al igual que otras prostaglandinas, el *misoprostol* ocasiona contracciones uterinas y está contraindicado en el embarazo. La diarrea y las náu-seas relacionadas con la dosis son los efectos adversos más comunes y limitan la administración de este fármaco.

E. Antiácidos

Los antiácidos son bases débiles que reaccionan con el ácido gástrico para formar una sal y agua, disminuyendo de esta forma la acidez gástrica. Dado que la pepsina es inactiva a un pH superior a 4, los antiácidos también reducen su actividad.

1. **Química de los antiácidos:** Los antiácidos varían ampliamente en cuanto a su composición química, capacidad para neutralizar el ácido, contenido de sodio, sabor aceptable y precio. La capacidad de un antiácido para neutralizar el ácido depende de la que posee para neutralizar el HCl gástrico y de si el estómago está lleno o vacío (la presencia de alimento retrasa el vaciado gástrico y prolonga el tiempo de reacción del antiácido). Los antiácidos que se utilizan habitualmente son sales de aluminio y magnesio, como el *hidróxido de aluminio* (generalmente una mezcla de $Al(OH)_3$ e hidratos de óxido alumínico) o *hidróxido de magnesio* [$Mg(OH)_2$], solos o combinados. El *carbonato cálcico* [$CaCO_3$] reacciona con el HCl para formar CO_2 y $CaCl_2$; se trata de un preparado que se usa habitualmente. La absorción sistémica del *bicarbonato sódico* [$NaHCO_3$] puede producir una alcalosis metabólica transitoria; no se recomienda la administración prolongada de este antiácido.

2. **Usos terapéuticos:** Los antiácidos con aluminio y magnesio se utilizan para el alivio sintomático de la enfermedad ulcerosa péptica y de la ERGE. Estas sustancias pueden favorecer la curación de las úlceras duodenales, pero los datos sobre su eficacia en el tratamiento de las úlceras gástricas agudas son menos demostrativos; estos principios activos se utilizan como tratamiento de última línea. [Nota: los preparados de *carbonato cálcico* se utilizan también como complementos de calcio en el tratamiento de la osteoporosis.]

3. **Efectos adversos:** El *hidróxido de aluminio* tiende a provocar estreñimiento, y el *hidróxido de magnesio*, diarrea. Los preparados que combinan ambos fármacos ayudan a normalizar la función intestinal. La unión del fosfato con los antiácidos que contienen aluminio puede conducir a la hipofosfatemia. Además de su potencial para la alcalosis sistémica, el *bicarbonato sódico* libera CO_2, con producción de eructos y meteorismo. La absorción de los cationes de los antiácidos (Mg^{++}, Al^{+++}, Ca^{++}) no suele ocasionar problemas en los pacientes cuya función renal es normal, pero su contenido de sodio, en cambio, puede ser un factor a tener en cuenta en los pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. También pueden producirse efectos adversos en los pacientes con afectación renal, por acumulación de magnesio, calcio, sodio y otros electrólitos.

El aporte excesivo de *carbonato cálcico* junto con alimentos ricos en calcio puede conducir a la hipercalcemia.

F. Protectores de la mucosa

Estos compuestos, denominados citoprotectores, favorecen por diversos mecanismos la protección de la mucosa y previenen su lesión, al tiempo que reducen la inflamación y curan las úlceras existentes.

1. **Sucralfato:** Este complejo de *hidróxido de aluminio* y sacarosa sulfa-tada se une a los grupos con carga positiva en las proteínas de la mucosa normal o necrótica. Forma geles complejos con las células epiteliales y así crea una barrera física que dificulta la difusión del HCl y previene la degradación del moco por la pepsina y el ácido. También estimula la liberación de prostaglandina y la producción de moco y bicarbonato e inhibe la digestión péptica. Por este y otros mecanismos, el *sucralfato* cura eficazmente las úlceras duodenales y se utiliza en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo para prevenir las recurrencias. El *sucralfato* no debe administrarse con antagonistas H_2 o antiácidos porque su activación requiere un pH ácido. Su absorción sistémica es escasa. Se tolera muy bien, pero puede unirse a otros fármacos e interferir en su absorción. Este fármaco no evita las úlceras inducidas por AINE ni cura las úlceras gástricas.
2. **Subsalicilato de bismuto:** Los preparados de este compuesto curan eficazmente las úlceras pépticas. Además de sus acciones antimicrobianas, inhiben la actividad de la pepsina, aumentan la secreción de moco e interactúan con las glucoproteínas del tejido mucoso necrótico para recubrir y proteger el cráter ulceroso.

III. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA CONTROLAR LOS VÓMITOS INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA

Aunque pueden aparecer náuseas y vómitos en diversos procesos (p. ej., cinetosis, embarazo o hepatitis) y siempre son molestos para el paciente, son las náuseas y vómitos inducidos por muchos fármacos quimioterapéuticos los que requieren un tratamiento eficaz. Entre el 70 y el 80% de todos los pacientes sometidos a quimioterapia experimentan náuseas y vómitos. Varios factores influyen en la incidencia e intensidad de estos vómitos (fig. 28.9): clase de fármaco, dosis, vía, pauta de administración y factores relacionados con el paciente. Por ejemplo, los individuos jóvenes y las mujeres son más propensos que los individuos mayores y los hombres. Entre el 10 y el 40% de los pacientes experimenta náuseas o vómitos antes de la quimioterapia (vómitos por anticipado). Los vómitos no sólo afectan la calidad de vida, sino que pueden conducir al rechazo de un tratamiento antineoplásico potencialmente curativo. Además, los vómitos no controlados pueden producir deshidratación, desequilibrios metabólicos y pérdida de nutrientes.

A. Mecanismos que desencadenan el vómito

En la vía refleja del vómito hay dos lugares del tronco encefálico que desempeñan papeles clave. La zona reflexógena quimiorreceptora, localizada en el área postrema (estructura periventricular en el extremo caudal del cuarto ventrículo), se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica y puede responder directamente a los estímulos químicos existentes en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo. El segundo lugar importante, el centro del vómito, está localizado en la formación reticular lateral del bulbo y coordina los mecanismos motores del vómito. El centro del vómito responde también a los impulsos aferentes que proceden del sistema vestibular, de la periferia (faringe y aparato digestivo) y de las estructuras superiores del tronco encefálico y corticales. El sistema vestibular funciona principalmente en la cinetosis.

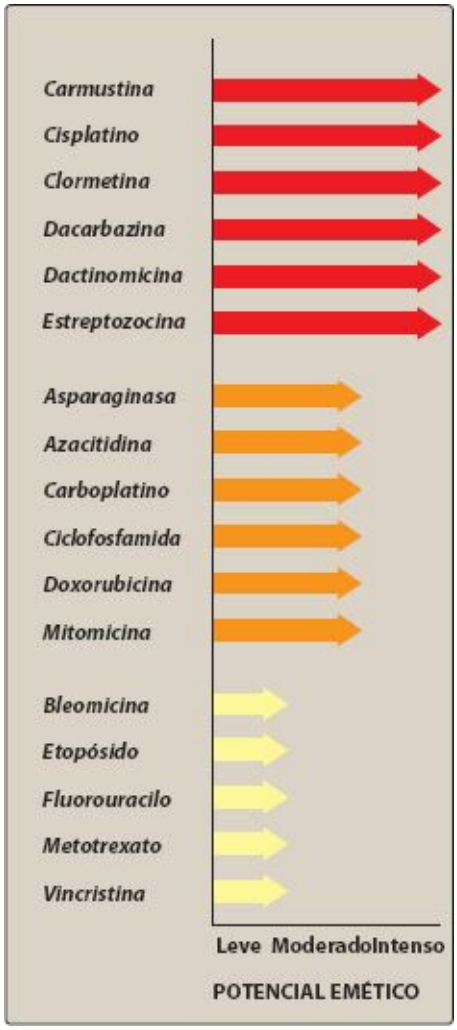


Figura 28.9
Comparación del potencial emético de los antineoplásicos.

FENOTIAZINAS
Proclorperazina COMPAZINE

BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE 5-HT_3
Dolasetrón ANZEMET
Granisetrón KYTRIL
Ondansetrón ZOFRAN
Palonosetrón ALOXI

BENZAMIDAS SUSTITUIDAS
Metoclopramida REGLAN

BUTIROFENONAS
Droperidol INAPSINE
Haloperidol HALDOL

BENZODIAZEPINAS
Alprazolam XANAX
Lorazepam ATIVAN

CORTICOESTEROIDES
Dexametasona DECADRON
Metilprednisolona MEDROL

BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE SUSTANCIA P/NEUROCININA 1
Aprepitant EMEND

Figura 28.10

Resumen de los fármacos usados para tratar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. 5-HT_3, serotonina tipo 3.

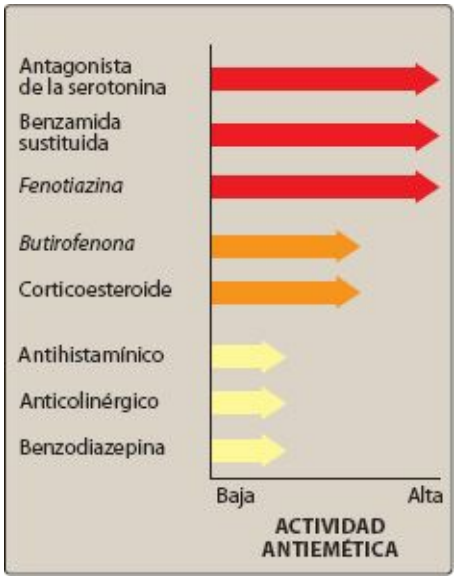


Figura 28.11
Potencias de los antieméticos.

B. Acciones emetizantes de los quimioteraápéuticos

Los quimioteraápéuticos (o sus metabolitos) pueden activar directamente la zona reflexógena quimiorreceptora bulbar o el centro del vómito; diversos neurorreceptores, incluidos el receptor de tipo 2 de la dopamina y el de tipo 3 de la serotonina (5-HT_3), desempeñan papeles críticos. A menudo, el color u olor de los fármacos quimioteraápéuticos (e incluso los estímulos asociados con la quimioterapia, por ejemplo los carteles expuestos en la sala de tratamiento o la simple visión del médico o la enfermera que administran el tratamiento) pueden activar los centros cerebrales superiores y desencadenar el vómito. Los quimioteraápéuticos también pueden actuar periféricamente lesionando las células del tracto gastrointestinal y liberando serotonina a partir de las células enterocromafines de la mucosa del intestino delgado. La serotonina liberada activa los receptores 5-HT_3 en las fibras aferentes vagales y esplénicas que pueden transportar señales sensoriales al bulbo, produciendo una respuesta emética.

C. Antieméticos

Teniendo en cuenta la complejidad de los mecanismos que intervienen en el vómito, no es sorprendente que los antieméticos pertenezcan a distintas clases de fármacos (fig. 28.10) y que su eficacia sea diversa (fig. 28.11). Los fármacos anticolinérgicos, especialmente el antagonista del receptor muscarínico, la *escopolamina*, y los antagonistas del receptor H_2, como el *dimenhidrinato*, la *meclozina* y la *ciclizina*, son muy útiles para tratar la cinetosis, pero carecen de eficacia frente a las sustancias que actúan directamente sobre la zona reflexógena quimiorreceptora. Las principales categorías de fármacos que se utilizan para corregir las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia son las siguientes:

1. **Fenotiazinas:** Se trata del primer grupo de fármacos antieméticos eficaces, por ejemplo la *proclorperazina*, y actúan antagonizando los receptores de la dopamina. Este fármaco es eficaz contra los quimioteraápéuticos que son escasa o moderadamente emetizantes (p. ej., *fluorouracilo* y *doxorrubicina*; v. fig. 28.9). Aunque al aumentar la dosis se aumenta también la acción

antiemética, este aumento queda limitado por la aparición de efectos adversos, como hipotensión e intranquilidad. Otras reacciones adversas son los síntomas extrapiramidales y la sedación.

2. **Antagonistas del receptor 5-HT_3:** Esta clase de fármacos ocupa un lugar importante en el tratamiento de los vómitos asociados a la quimioterapia. Tienen la ventaja de que su acción es prolongada. Los antagonistas específicos del receptor de 5-HT_3 (*ondansetrón, granisetrón, palonosetrón* y *dolasetrón*) antagonizan selectivamente este receptor en la periferia (fibras aferentes vagales viscerales) y en el cerebro (zona reflexógena quimiorreceptora). Estos fármacos pueden administrarse en una dosis única antes de la quimioterapia (por vía i.v. o v.o.) y son eficaces contra todos los grados de tratamiento emetógeno. En un ensayo clínico se observó que el *ondansetrón* y el *granisetrón* evitaban el vómito en el 50-60% de los pacientes tratados con *cisplatino*. Estos fármacos se metabolizan extensamente en el hígado, razón por la que hay que ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática; el hidroxidolasetrón es el metabolito activo del *dolasetrón*. La eliminación se realiza por la orina. La cefalea es un efecto adverso frecuente. El *dolasetrón* puede provocar cambios electrocardiográficos como la prolongación del intervalo QT, y hay que adoptar precauciones en los pacientes con riesgo de sufrir este problema.

3. **Benzamidas sustituidas:** Una de las diversas benzamidas sustituidas con actividad antiemética, la *metoclopramida*, es muy eficaz a dosis altas contra la elevada capacidad emetizante del *cisplatino*, ya que evita el vómito en el 30-40% de los pacientes y lo reduce en la mayoría de los casos. Los efectos adversos antidopaminérgicos, como sedación, diarrea y síntomas extrapiramidales, limitan su empleo a estas dosis altas. Es comúnmente usado como un fármaco procinético.

4. **Butirofenonas:** El *droperidol* y el *haloperidol* actúan antagonizando los receptores de la dopamina. Las butirofenonas son antieméticos moderadamente eficaces. El *droperidol* se utilizaba de forma habitual para la sedación endoscópica y quirúrgica, en general combinado con opiáceos o benzodiazepinas, pero actualmente se reserva para los pacientes que no responden adecuadamente a otros fármacos porque puede prolongar el intervalo QT. Se ha observado que las dosis altas de *haloperidol* son casi tan eficaces como las dosis altas de *metoclopramida* en la prevención de los vómitos inducidos por el *cisplatino*.

5. **Benzodiazepinas:** El *lorazepam* y el *alprazolam* tienen una baja potencia antiemética, pero sus efectos beneficiosos se deben a sus propiedades sedantes, ansiolíticas y amnésicas. Estas mismas propiedades hacen que estos fármacos sean útiles para tratar los vómitos "anticipadamente".

6. **Corticoesteroides:** La *dexametasona* y la *metilprednisolona* solas son eficaces en la quimioterapia ligera o moderadamente emetizante. Sin embargo, suelen emplearse en combinación con otros fármacos. Aunque se desconoce su mecanismo antiemético, pueden antagonizar las prostaglandinas; son susceptibles de producir insomnio o hiperglucemia en los pacientes con diabetes.

7. **Antagonistas de la sustancia P/receptor de la neurocinina 1:** El *aprepitant* pertenece a una nueva familia de fármacos antieméticos. Actúa sobre el receptor de la neurocinina en el cerebro y antagoniza las acciones de la sustancia natural. Suele administrarse por v.o. con *dexametasona* y *palonosetrón*. Es metabolizado extensamente por el CYP3A4, principalmente, y puede influir en el metabolismo de otros fármacos que se metabolizan a través de esta enzima. El *aprepitant* puede inducir también la enzima y, por lo tanto, influir en las respuestas a otros fármacos; la administración simultánea con *warfarina*, por ejemplo, acorta la semivida del anticoagulante. Los principales efectos adversos son estreñimiento y astenia. El *aprepitant* sólo está indicado para altos o moderados regímenes de quimioterapia.

8. Pautas combinadas: Los fármacos antieméticos se combinan a menudo para aumentar la acción antiemética o disminuir su toxicidad (fig. 28.12). Los corticoesteroides, generalmente la *dexametasona*, aumentan la capacidad antiemética cuando se administran con altas dosis de *metoclopramida* (un antagonista de 5-HT_3) , *fenotiazina*, *butirofenona*, un cannabinoide o una benzodiazepina. Con frecuencia se administran antihistamínicos como la *difenhidramina* combinados con altas dosis de *metoclopramida* para disminuir las reacciones extrapiramidales, o con corticoesteroides para contrarrestar la diarrea inducida por la *metoclopramida*.

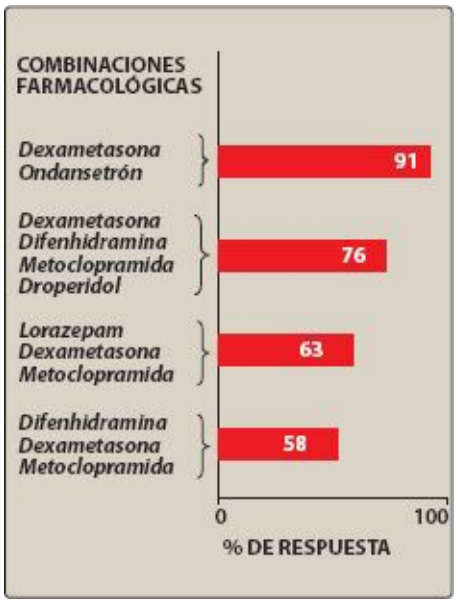


Figura 28.12
Eficacia antiemética de algunas combinaciones farmacológicas contra los episodios de vómitos durante las primeras 24 h siguientes a la quimioterapia con *cisplatino*.



Figura 28.13
Resumen de fármacos usados para tratar la diarrea.



Figura 28.14
Resumen de fármacos usados para tratar el estreñimiento.

IV. ANTIDIARREICOS

El aumento de motilidad del tracto gastrointestinal y la disminución de la absorción de líquidos son los principales factores que intervienen en la diarrea. Los fármacos antidiarreicos incluyen los fármacos antimotilidad, los adsorbentes y los fármacos que modifican el transporte hidroelectrolítico (fig. 28.13).

A. Fármacos antimotilidad

El *difenoxilato* y la *loperamida* son dos de los fármacos que se utilizan ampliamente para controlar la diarrea. Ambos son análogos de la *petidina* y tienen acciones de tipo opioide sobre el intestino, donde activan los receptores opioides presinápticos en el plexo nervioso entérico para inhibir la liberación de acetilcolina y disminuir el peristaltismo. A las dosis habituales carecen de efectos analgésicos. Sus efectos adversos consisten en somnolencia, calambres abdominales y mareos. Dado que estos fármacos pueden contribuir al desarrollo de un megacolon tóxico, no deben utilizarse en niños de corta edad ni en pacientes con colitis grave.

B. Adsorbentes

Los fármacos adsorbentes, como el *salicilato de bismuto*, la *metilcelulosa* y el *hidróxido de aluminio*, se utilizan para controlar la diarrea. Estos fármacos actúan presumiblemente por adsorción de las toxinas o microorganismos intestinales y/o recubriendo o protegiendo la mucosa intestinal. Son mucho menos eficaces que los fármacos antimotilidad y pueden interferir en la absorción de otros fármacos.

C. Fármacos que modifican los fluidos y el transporte hidroelectrolítico

El *salicilato de bismuto*, que se utiliza para la diarrea del viajero, disminuye la secreción de

líquidos a la luz intestinal. Su acción puede deberse al componente de salicilato y a su acción de recubrimiento. Los efectos adversos pueden incluir lengua y heces negras.

V. LAXANTES

Los laxantes se emplean habitualmente para acelerar el movimiento de los alimentos a lo largo del tracto gastrointestinal. Según su mecanismo de acción, estos fármacos se clasifican en irritantes o estimulantes intestinales, fármacos formadores de masa y reblandecedores fecales (v. fig. 28.14). Todos ellos se asocian al riesgo de crear hábito. Además, los laxantes aceleran el tránsito a lo largo del intestino de los preparados orales que se absorben mal, los de acción retardada y los de liberación prolongada, de modo que aumentan las posibilidades de que se pierda su efecto farmacológico. Pueden producir desequilibrios electrolíticos cuando se emplean crónicamente.

A. Irritantes y estimulantes

1. Sen: El *sen* es un laxante estimulante muy utilizado. Su ingrediente activo está formado por un grupo de senósidos, un complejo natural de glucósidos antraquinónicos. Por v.o. provoca la evacuación intestinal en el plazo de 8 a 10 h. También induce la liberación de agua y electrólitos a la luz intestinal. En productos combinados con un reblandecedor fecal que contenga *docusato*, el *sen* es útil para tratar el estreñimiento ocasionado por los opioides.

2. Bisacodilo: El *bisacodilo*, disponible en supositorios y en comprimidos con cubierta entérica, es un potente estimulante del colon, y actúa directamente sobre las fibras nerviosas de la mucosa colónica. Los efectos adversos asociados a un uso prolongado consisten en calambres abdominales y posibilidad de atonía del colon. No deben tomarse antiácidos simultáneamente con los comprimidos de cubierta entérica, ya que disolverían prematuramente esta capa en el estómago y provocarían irritación y dolor gástrico. Las mismas consecuencias adversas cabe esperar con la ingestión simultánea de leche, antagonistas del receptor H_2 o IBP.

3. Aceite de ricino: El *aceite de ricino* se disocia en el intestino a ácido ricinoleico, muy irritante, que aumenta el peristaltismo. Debe evitarse en las embarazadas, ya que puede estimular las contracciones uterinas.

B. Laxantes formadores de masa

En el grupo de los laxantes formadores de masa se incluyen los coloides hidrófilos (de las partes no digeribles de frutas y verduras). Forman geles en el intestino grueso, con la consiguiente retención de agua y distensión intestinal, y aumentan la actividad peristáltica. Acciones similares se obtienen con la *metilcelulosa*, las *semillas de psilio* (*ispagula*) y el *salvado.* Deben usarse con precaución en los pacientes que permanecen en cama, ya que podría producirse una obstrucción intestinal.

C. Laxantes salinos y osmóticos

Los catárticos salinos, como el *citrato de magnesio*, el *sulfato de magnesio*, el *fosfato sódico* y el *hidróxido de magnesio*, son sales no absorbibles (aniones y cationes) que retienen agua por ósmosis en el intestino y lo distienden, provocando así un aumento de la actividad intestinal y la defecación en unas pocas horas. Las soluciones electrolíticas que contienen polietilenglicol (PEG) se utilizan como enema de limpieza en la preparación del intestino para procedimientos radiológicos o endoscópicos. El PEG en polvo para solución se encuentra disponible por prescripción médica y también como laxante para la venta sin receta (v. fig. 28.15). La *lactulosa* es un azúcar disacárido semisintético que actúa también como laxante osmótico. Es un producto que no pueden hidrolizar las enzimas intestinales, pero administrado por v.o. es degradado por las bacterias intestinales en

ácidos láctico, fórmico y acético; esto causa un aumento de la presión osmótica, con acumulación de líquido y distensión del colon, lo que reblandece las heces y provoca la defecación.

D. Reblandecedores fecales (laxantes emolientes o surfactantes)

Son fármacos activos en superficie que se emulsionan con las heces, las reblandecen y facilitan su paso. A este grupo pertenecen el *docusato sódico,* el *docusato cálcico* y el *docusato potásico*. Pueden tardar días en actuar. No deben tomarse junto con parafina debido al potencial de absorción de ésta.

E. Laxantes lubricantes

La *parafina líquida* y los *supositorios de glicerina* se consideran lubricantes y facilitan el paso de las heces endurecidas. La *parafina* se ha de tomar por v.o. y en posición de bipedestación para evitar su aspiración y la posibilidad de una neumonía lipoidea.

F. Activadores de los canales de cloruro

La *lubiprostona,* en la actualidad el único fármaco de esta clase, actúa activando canales de cloruro para auementar la secreción de líquido en la luz intestinal. Esto facilita el paso de las heces y causa escaso cambio en los equilibrios electrolíticos. Se emplea para tratar el estreñimiento crónico, debido en particular a que al parecer los estudios no revelan tolerancia o dependencia con este fármaco. Asimismo, las interacciones medicamentosas parecen ser mínimas, porque el metabolismo ocurre con rapidez en estómago y yeyuno. Un efecto secundario relativamente común de la *lubiprostona* son las náuseas.

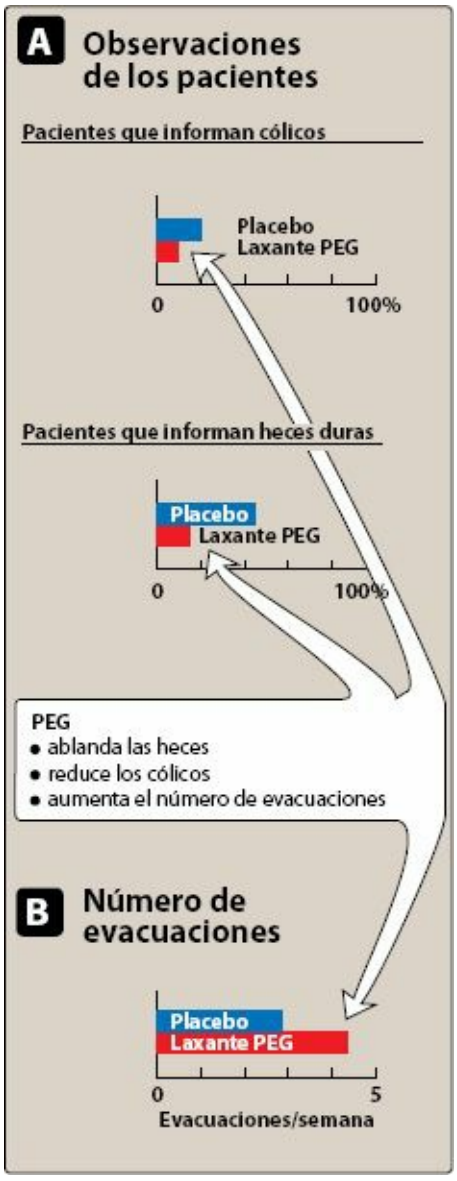


Figura 28.15
Eficacia del laxante PEG 3350. PEG, polietilenglicol. PEG 3350 es un polímero químicamente inerte con fórmula $H(OCH_2CH_2)_nOH$, donde n = 68-84.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

28.1 A una paciente de 68 años con insuficiencia cardíaca se le diagnostica cáncer de ovario. Se inicia el tratamiento con cisplatino, pero aparecen náuseas e intensos vómitos. ¿Cuál de los siguientes medicamentos sería más eficaz para combatir los vómitos sin exacerbar los problemas cardíacos de esta paciente?

A. Droperidol.
B. Dolasetrón.
C. Proclorperazina.
D. Dronabinol.
E. Ondanse

Respuesta correcta = E. El ondansetrón es un antagonista 5-HT_3 de acción eficaz contra los fármacos con intensa actividad emetizante, como el cisplatino. Aunque el dolasetrón se incluye también en esta categoría, es inadecuado para esta paciente por su

propensión a los efectos cardíacos. El droperidol también tiene acciones cardíacas y en la actualidad se considera como un fármaco de segunda línea, en combinación con los opiáceos o las benzodiazepinas. Los efectos antieméticos de la proclorperazina, una fenotiazina, y del dronabinol, un cannabinoide, son más beneficiosos contra los fármacos antineoplásicos con ligeras propiedades emetizantes.

28.2 Una mujer de 45 años se encuentra abatida por la disolución de su matrimonio. Ha estado bebiendo y comiendo desmesuradamente. Presenta una sensación persistente de pirosis y un desagradable sabor de tipo ácido en la boca. El clínico sospecha la presencia de una enfermedad por reflujo gastroesofágico y le aconseja elevar la cabecera de la cama de 15 a 20 cm, no tomar alimentos varias horas antes de acostarse, evitar el alcohol y tomar comidas poco abundantes. Al cabo de 2 semanas, la paciente acude de nuevo y manifiesta que los síntomas han disminuido ligeramente, pero todavía son molestos. El clínico prescribe

A. un antiácido, como el hidróxido de aluminio.

B. diciclomina.

C. un ansiolítico, como el alprazolam.

D. esomeprazol.

Respuesta correcta = D. Es apropiado tratar a esta paciente con un IBP que reduzca la producción de ácido y promueva la curación. También sería eficaz un antagonista del receptor H_2, pero son preferibles los IBP. Un antiácido disminuiría el ácido gástrico, pero sus efectos son breves, en comparación con los que ejercen los IBP y los inhibidores del receptor H_2. La diciclomina es un fármaco antimuscarínico y disminuiría la producción de ácido, pero no es tan eficaz como los IBP o los inhibidores del receptor H_2. Un ansiolítico podría tener cierta acción antiemética, pero no ejercería efecto alguno sobre la producción de ácido.

28.3 Una pareja celebra su 40 aniversario de bodas y realiza un viaje a Perú para visitar el Machu Pichu. Por las experiencias vividas en viajes anteriores, le piden a su médico que les recete un antidiarreico. ¿Cuál de los siguientes sería eficaz?

A. Omeprazol.

B. Loperamida.

C. Famotidina.

D. Lorazepam.

Respuesta correcta = B. La loperamida es el único fármaco de este grupo que posee acción antidiarreica. El omeprazol es un IBP, la famotidina antagoniza el receptor H_2 y el lorazepam es una benzodiazepina con acción sedante y ansiolítica.

I. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La disfunción eréctil (DE), es decir, la incapacidad para mantener la erección del pene para realizar con éxito la actividad sexual, tiene numerosas causas físicas y psicológicas, como patología vascular, diabetes, medicamentos, depresión o secuelas de la cirugía prostática. Se estima que la DE afecta a más de 30 millones de hombres en Estados Unidos. Los tratamientos anteriores consistían en implantes penianos e inyecciones intrapenianas o supositorios intrauretrales de *alprostadilo*. Sin embargo, debido a su eficacia, a la comodidad de la administración y a su seguridad, los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) por v.o. se consideran actualmente como un tratamiento de primera línea para los varones con DE. Tres inhibidores de la PDE-5, el *sildenafilo,* el *vardenafilo* y el *tadalafilo*, están autorizados para el tratamiento de la DE (fig. 29.1). [Nota: *sildenafilo* y *tadalafilo* también están indicados en tabletas de distinta potencia para tratar la hipertensión pulmonar.]

A. Inhibidores de PDE-5

Los tres inhibidores de la PDE-5, *sildenafilo, vardenafilo* y *tadalafilo* tienen la misma eficacia para tratar la DE y los efectos adversos de estos fármacos son similares. Sin embargo, la duración de su acción es distinta, así como el efecto de la presencia de alimentos sobre la absorción de cada fármaco.

1. **Mecanismo de la erección peniana:** La estimulación sexual origina una relajación del músculo liso de los cuerpos cavernosos, lo que aumenta la entrada de sangre en ellos (fig. 29.2). El mediador de esta respuesta es el óxido nítrico (NO). El NO activa la guanilato ciclasa, que forma monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) a partir del trifosfato de guanosina. El GMPc provoca una relajación del músculo liso por disminución de la concentración intracelular de Ca^{++}. La duración de acción de los nucleótidos cíclicos viene controlada por la PDE. Se han caracterizado al menos 11 isoenzimas de la PDE. El *sildenafilo,* el *vardenafilo* y el *tadalafilo* inhiben la PDE-5, la isoenzima responsable de la degradación del GMPc en los cuerpos cavernosos. La acción de los inhibidores de la PDE-5 consiste en aumentar el flujo de sangre a los cuerpos cavernosos ante un determinado grado de estimulación sexual (fig. 29.3). A las dosis recomendadas, los inhibidores de la PDE-5 carecen de efecto en ausencia de la estimulación sexual.

2. **Farmacocinética:** El *sildenafilo* y el *vardenafilo* tienen unas propiedades farmacocinéticas similares. Ambos se han de tomar aproximadamente 1 h antes de la actividad sexual prevista; el refuerzo eréctil dura hasta 4 h después de la administración. La toma de ambos debe controlarse para que coincida con la actividad sexual en el plazo de 1 a 4 h. Su absorción se retrasa por el consumo de alimentos, especialmente si son grasos. Sin embargo, al parecer la absorción de las tabletas de *vardenafilo* que se desintegran en la boca (una nueva formulación) no se ve afectada por una comida grasosa. La tableta que se desintegra en la boca proporciona mayor biodisponibilidad sistémica que la tableta oral de *vardenafilo* con recubrimiento, y estos productos no son intercambiables. En cambio, el *tadalafilo* tiene una acción de comienzo más lento (fig. 29.4), que *sildenafilo* y *vardenafilo,* pero una semivida significativamente más prolongada, de unas 18 h, y esto origina una mayor función eréctil durante al menos 36 h. Además, la absorción del *tadalafilo* no está influida clínicamente por la presencia de alimentos. La cronología de la actividad sexual tiene menos importancia con el *tadalafilo,* debido a la acción prolongada de sus efectos. Los tres

inhibidores de la PDE-5 son metabolizados por la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) (v. pág.14). Se recomienda ajustar las dosis en los pacientes con disfunción hepática.

FÁRMACOS PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Sildenafilo VIAGRA, REVATIO
Tadalafilo CIALIS, ADCIRCA
Vardenafilo LEVITRA

FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS

Ácido zoledrónico RECLAST, ZOMETA
Alendronato FOSAMAX
Calcitonina FORTICAL, MIACALCIN
Denosumab PROLIA
Ibandronato BONIVA
Risedronato ACTONEL
Raloxifeno EVISTA
Teriparatida FORTEO

FÁRMACOS PARA LOS TRASTORNOS DEL REMODELADO ÓSEO

Etidronato DIDRONEL
Pamidronato AREDIA
Tiludronato SKELID

FÁRMACOS PARA LA OBESIDAD

Dietilpropión TENUATE
Fentermina ADIPEX-P
Orlistat ALLI, XENICAL

Figura 29.1
Resumen de los fármacos empleados para tratar la disfunción eréctil, la osteoporosis y la obesidad.

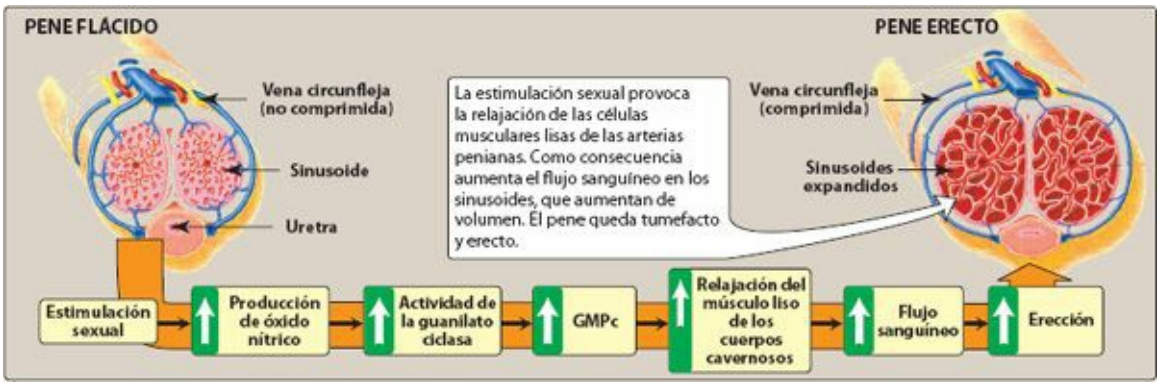


Figura 29.2
Mecanismo de la erección peniana. GMPc, monofosfato de guanosina cíclico.

3. Efectos adversos: Los más frecuentes que se observan con los inhibidores de la PDE son cefalea, crisis de sofocación, dispepsia y congestión nasal. Estos efectos suelen ser leves, y raras veces obligan a suspender el tratamiento en los hombres con DE. El *sildenafilo* puede alterar la visión de los colores (pérdida de la discriminación azul/verde), probablemente por inhibición de la PDE-6 (una PDE que se encuentra en la retina y que tiene importancia en la distinción cromática). El *tadalafilo* no altera la PDE-6 y es raro observar trastornos en la visión de los colores con este fármaco. La incidencia de estas reacciones depende de la dosis. Debido al riesgo cardíaco que acompaña a la actividad sexual, los inhibidores de la PDE-5 deben utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) o factores de riesgo importantes

para esta patología. Los inhibidores de la PDE-5 no deben administrarse más de una vez al día.

4. **Interacciones farmacológicas:** Debido a su capacidad para potenciar la actividad del NO, la administración de estos fármacos a pacientes que reciben cualquier forma de nitratos orgánicos (p. ej., productos de *nitroglicerina* e *isosorburo de dinitrato* o *mononitrato*) está contraindicada. Los inhibidores de la PDE-5 pueden producir efectos aditivos de disminución brusca de la presión arterial en los pacientes que toman antagonistas adrenérgicos α (utilizados para aliviar los síntomas asociados con la hiperplasia prostática benigna); esta combinación farmacológica debe emplearse con precaución. Los pacientes deben estar recibiendo una dosis estable del antagonista adrenérgico α antes del inicio del inhibidor de PDE-5, y éste debe iniciarse a una dosis baja para poder usar dicha combinación. Es posible que sea necesario reducir las dosis de los inhibidores de la PDE-5 en presencia de inhibidores potentes del CYP3A4, como *ritonavir*, *claritromicina* y *eritromicina.*



Figura 29.3
Efecto de los inhibidores de la fosfodiesterasa sobre los niveles del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en el músculo liso de los cuerpos cavernosos. GTP, trifosfato de guanosina.

II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un trastorno con fragilidad del hueso debido a una pérdida progresiva de su masa. Ocurre en los ancianos de ambos sexos, pero es más pronunciada en las mujeres posmenopáusicas. La osteoporosis se caracteriza por el aumento de la frecuencia con que se producen fracturas óseas, que son una causa importante de discapacidad en las personas mayores. Las estrategias no farmacológicas para reducir la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas consisten en tomar una dieta con cantidades suficientes de calcio y vitamina D, hacer ejercicio con carga de peso y abandonar el tabaco. Además, los pacientes con riesgo de osteoporosis deben evitar los fármacos que aumenten las pérdidas óseas, como los glucocorticoides. En la figura 29.5 se muestran las modificaciones de la morfología

ósea que se observan en la osteoporosis.

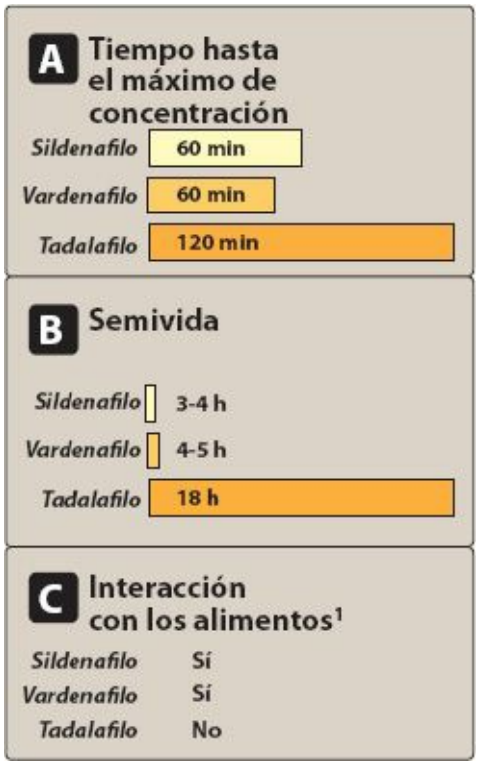


Figura 29.4
Algunas propiedades de los inhibidores de la fosfodiesterasa. [1]Retraso en el tiempo necesario para alcanzar el pico máximo de concentración del fármaco cuando se administra con alimentos grasos.

A. Bisfosfonatos

Estos análogos del pirofosfato incluyen: *etidronato, risedronato, alendronato, ibandronato, pamidronato, tiludronato* y *ácido zoledrónico*. Constituyen un grupo importante de fármacos que se utilizan en el tratamiento de los trastornos de remodelado óseo, como la osteoporosis y la enfermedad de Paget, y de las metástasis óseas e hipercalcemia en los procesos malignos. Además, el *alendronato*, el *risedronato* y el *ibandronato* están aprobados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. El *ácido zoledrónico* también está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Los bisfosfonatos disminuyen la resorción ósea osteoclástica a través de varios mecanismos: *1)* inhiben la bomba de protones osteoclástica, necesaria para que se disuelva la hidroxiapatita; *2)* reducen la formación y activación osteoclástica; *3)* aumentan la apoptosis (muerte celular programada) de los osteoclastos, y *4)* inhiben la vía biosintética del colesterol, importante para la función osteoclástica. La importancia relativa de cada uno de estos mecanismos puede variar entre los distintos bisfosfonatos. El descenso de la resorción ósea osteoclástica produce una pequeña pero significativa ganancia neta de masa ósea en los pacientes con osteoporosis, ya que no se inhiben los osteoblastos formadores de hueso. Los efectos beneficiosos del *alendronato* persisten durante varios años mientras se sigue el tratamiento (fig. 29.6), pero al suspenderlo se pierden gradualmente sus efectos. El tratamiento con bisfosfonatos disminuye el riesgo de fracturas óseas en los pacientes con osteoporosis. Los bisfosfonatos son los fármacos de elección para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

1. **Farmacocinética:** El *alendronato,* el *risedronato* y el *ibandronato* son activos por v.o. para la osteoporosis, aunque se absorbe menos del 1% de la dosis administrada. El *alendronato* y el *risedronato* pueden tomarse una vez al día o una vez a la semana, mientras que el *ibandronato* se

administra con una pauta mensual. Los alimentos interfieren significativamente en la absorción. Los bisfosfonatos se han de tomar con 180 a 250 ml de agua, al menos 30 min (60 min en el caso del *ibandronato*) antes del desayuno o de ingerir otros fármacos. Los bisfosfonatos se eliminan rápidamente del plasma, debido sobre todo a que se unen ávidamente con la hidroxiapatita del mineral óseo. Una vez unidos al hueso, se eliminan en un plazo que puede variar entre unas horas y algunos años. La eliminación del organismo se realiza principalmente por depuración renal, razón por la que no debe administrarse bisfosfonatos a los pacientes con trastornos renales graves. Si el paciente no tolera los bisfosfonatos orales, se pueden administrar *ibandronato* o *ácido zoledrónico* por vía i.v. como tratamientos alternativos para la osteoporosis. El *ibandronato* i.v. se administra una vez cada 3 meses; el *ácido zoledrónico*, una vez al año.

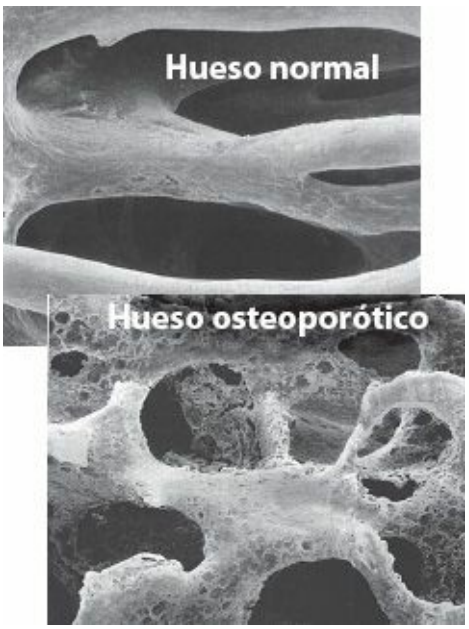


Figura 29.5
Modificaciones de la morfología ósea en la osteoporosis.

2. Efectos adversos. Consisten en diarrea y dolores abdominales y osteomusculares. El *alendronato*, el *risedronato* y el *ibandronato* se asocian con esofagitis y úlceras esofágicas. Para minimizar el riesgo de irritación esofágica, los pacientes deben permanecer de pie durante al menos 30 min (60 min con el *ibandronato)* después de la administración de éstos. Se han descrito casos de necrosis mandibular con la administración de bisfosfonatos. El *etidronato* es el único miembro de esta clase que causa osteomalacia después de la administración continua a largo plazo. En la figura 29.7 se muestran las potencias relativas de los bisfosfonatos.

B. Moduladores selectivos del receptor estrogénico

El tratamiento restitutivo con estrógenos (o estrogenoterapia restitutiva) es un medio eficaz para la prevención de la pérdida ósea posmenopáusica. Si se inicia al comienzo del período posmenopáusico, el tratamiento con estrógenos previene la osteoporosis y reduce el riesgo de fracturas de cadera. [Nota: el tratamiento con estrógenos-progestágenos ha dejado de ser el método de elección en la osteoporosis de mujeres posmenopáusicas debido al aumento del riesgo de presentar cáncer de mama, ictus, tromboembolia venosa y arteriopatía coronaria.] El *raloxifeno* es un modulador selectivo del receptor estrogénico cuya administración se ha autorizado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Este fármaco aumenta la densidad ósea sin elevar el riesgo de cáncer de endometrio. Además, reduce el riesgo del cáncer de mama invasivo en mujeres

con riesgo alto. El *raloxifeno* es una alternativa de primera línea para la osteoporosis posmenopáusica en las mujeres que no toleran los bisfosfonatos. Reduce las concentraciones séricas de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad del colesterol. El riesgo de tromboembolia venosa es comparable al que se asocia a los estrógenos. Otros efectos adversos consisten en crisis de sofocación y calambres en las piernas.

C. Calcitonina

La *calcitonina* de salmón administrada por vía intranasal es eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. El fármaco disminuye la resorción ósea, pero es menos eficaz que los bisfosfonatos. Una propiedad específica de la *calcitonina* es el alivio del dolor que acompaña a las fracturas osteoporóticas. Esta característica la convierte en un fármaco beneficioso en los pacientes que han sufrido recientemente una fractura vertebral. Los efectos adversos habituales de la medicación intranasal son la rinitis y otros síntomas nasales. Se dispone de un preparado parenteral de *calcitonina* para administrar por vía i.m. o s.c., aunque raras veces se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis. Se ha observado resistencia a los efectos de la *calcitonina* asociada a la administración prolongada en pacientes con enfermedad de Paget.

D. Teriparatida

La *teriparatida* es un segmento recombinante de la hormona paratiroidea humana que se administra por vía s.c. para el tratamiento de la osteoporosis. Si se administra hormona paratiroidea de forma continua, ésta favorece la disolución del hueso; en cambio, si se administra una vez al día por vía s.c., el efecto predominante es la formación ósea al estimular de modo preferente la actividad osteoblástica sobre la osteoclástica; este fármaco produce un aumento de la densidad ósea de la columna y disminución del riesgo de fracturas vertebrales. La *teriparatida* es el primer tratamiento autorizado para la osteoporosis que estimula la formación ósea. Otros fármacos utilizados para esta indicación inhiben la resor\ción ósea. También es eficaz en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. La *teriparatida* se ha asociado con mayor riesgo de os teosarcoma en la rata. La seguridad y eficacia de este fármaco no se han valorado más allá de los 24 meses, y su uso debe reservarse para los pacientes con alto riesgo de fracturas o que no toleran otros tratamientos para la osteoporosis.

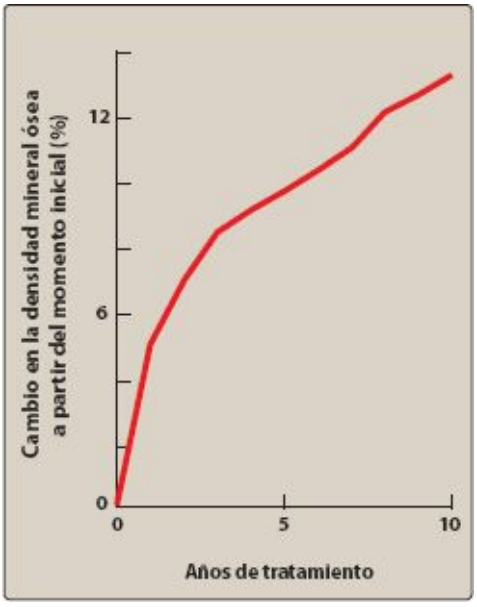


Figura 29.6

Efecto del tratamiento con *alendronato* sobre la densidad mineral ósea en la columna lumbar.

Bisfosfonato	Actividad antirresortiva
Etidronato	1
Tiludronato	100
Alendronato	1.000
Risedronato	5.000
Ibandronato	10.000
Ácido zoledrónico	10.000

Figura 29.7
Actividad antirresortiva de algunos bisfosfonatos.

E. Denosumab

El *denosumab* es un anticuerpo monoclonal que ataca al activador receptor de factor nuclear κ-ligando B (RANKL) y bloquea la activación osteoclástica. Está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con alto riesgo de fractura. Se administra por inyección subcutánea cada seis meses. El *denosumab* se ha vinculado con mayor riesgo de infecciones, neoplasias secundarias, hipocalcemia y reacciones dermatológicas. Debe reservarse para mujeres que no toleran otros tratamientos para la osteoporosis o no reaccionan a ellos.

III. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LA OBESIDAD

Para tratar la obesidad se utilizan dos clases de fármacos: los anorexígenos (supresores del apetito), como la *fentermina*, la *anfepramona* y la *sibutramina*, y un inhibidor de la lipasa, el *orlistat*. La *fentermina* y la *anfepramona* están indicadas para el tratamiento a corto plazo de la obesidad. Se han autorizado la *sibutramina* y el *orlistat* para una administración durante 2 y 4 años, respectivamente.

A. Anorexígenos (supresores del apetito)

La acción farmacológica de la *fentermina* consiste en aumentar la liberación de noradrenalina y dopamina en las terminaciones nerviosas y en inhibir la recaptura de estos neurotransmisores, con el consiguiente aumento de sus niveles en el cerebro. La *anfepramona* tiene efectos similares sobre la noradrenalina.

1. Farmacocinética: Se dispone de escasa información sobre la farmacocinética de la *fentermina.* La duración de su actividad depende de su formulación, y se excreta principalmente por vía renal. La *anfepramona* se absorbe rápidamente y experimenta un amplio metabolismo de primer paso. Muchos de los metabolitos son activos. La *anfepramona* y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina. La semivida de los metabolitos es de 4 a 8 h.

2. Efectos adversos y contraindicaciones: Todos los supresores del apetito son fármacos controlados que están incluidos en la categoría IV del Apéndice, debido a su potencial para la dependencia o el consumo abusivo. Es frecuente observar sequedad de boca, cefalea, insomnio y estreñimiento. Estos fármacos pueden aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial y deben evitarse en los

pacientes con historia de hipertensión, ECV, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva o ictus. Además, la *fentermina* se ha asociado con trastornos valvulares cardíacos e hipertensión pulmonar. Debe evitarse la administración concomitante de supresores del apetito e inhibidores de la monoaminooxidasa. La *sibutramina* no debe administrarse a pacientes que reciben los siguientes fármacos.

B. Inhibidor de lipasa

El *orlistat* es el primer principio activo de una clase de fármacos antiobesidad conocidos como inhibidores de la lipasa. Es un éster del ácido pentanoico que inhibe las lipasas gástrica y pancreática, con la consiguiente disminución de la disociación de la grasa de la dieta en moléculas más pequeñas que pueden absorberse. La absorción de la grasa disminuye aproximadamente el 30%. Aunque la pérdida de calorías es la causa principal de la pérdida de peso, los efectos gastrointestinales adversos asociados con el fármaco pueden contribuir también a una reducción de la ingesta alimentaria. El *orlistat* se administra tres veces al día durante las co-midas. En la figura 29.8 se muestran los efectos del tratamiento con *orlistat*. Los efectos adversos más frecuentes asociados con este fármaco son los de tipo digestivo, como pequeñas pérdidas aceitosas que manchan la ropa interior, emisión abundante de gases con la defecación, necesidad imperiosa de defecar e y aumento de la defecación. Ha habido informes esporádicos de lesión hepática en pacientes que toman *orlistat*. El *orlistat* está contraindicado en pacientes con síndrome de malabsorción crónica o colestasis. El fármaco interfiere en la absorción de las vitaminas liposolubles y del β-caroteno. Hay que advertir a los pacientes que tomen un complemento multivitamínico con vitaminas A, D, E y K, así como β-caroteno, y que los complementos vitamínicos han de tomarse con una diferencia de 2 h respecto al *orlistat*. El *orlistat* también interfiere en la absorción de otros fármacos, como *amiodarona* y *levotiroxina*. La dosis de esta última debe administrarse con una diferencia de 4 h respecto a la de *orlistat*.

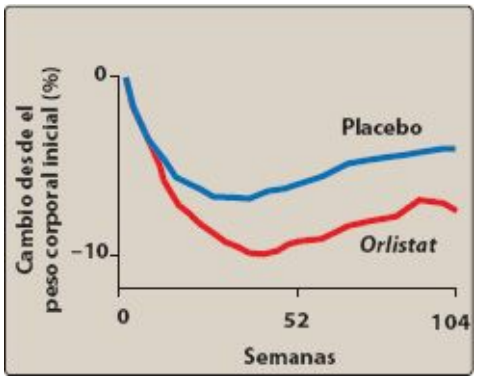


Figura 29.8
Efecto del tratamiento con *orlistat* sobre el peso corporal.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

29.1 Un hombre de 66 años presenta disminución de la libido y dificultad para mantener la erección. Está preocupado por la posible dificultad de recuperar la función sexual con el uso de fármacos, en especial por la necesidad de coordinar el tratamiento con la actividad sexual prevista. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas está indicada en este paciente?

A. El sildenafilo está indicado por la larga duración de sus efectos.

B. El vardenafilo está indicado porque su absorción no se ve afectada por los alimentos.

C. El tadalafilo está indicado por la larga duración de sus efectos.

D. El tadalafilo no está indicado por la corta duración de sus efectos.

E. El tadalafilo no está indicado para este paciente debido a su acción breve.

Respuesta correcta = C. El tadalafilo tiene una acción de comienzo lento, pero su semivida es de unas 18 h, y esto posibilita la mejora de la función eréctil durante al menos 36 h. La cronología de la actividad sexual tiene menos importancia con el tadalafilo debido a la larga duración de sus efectos. Tanto sildenafilo como vardenafilo tienen acción breve, y (excepto por el vardenafilo que se desintegra en la boca) su absorción es demorada por la ingestión de co-midas grasosas.

29.2 ¿Cuál de los siguientes fármacos causa osteomalacia y dolores óseos en la administración crónica?

A. Risedronato.

B. Calcitonina.

C. Teriparatida.

D. Calcitriol.

E. Etidronato.

Respuesta correcta = E. Los primeros bisfosfonatos, como el etidronato, no inhiben tan potentemente la actividad osteoclástica como los más recientes. El tratamiento a largo plazo con etidronato interfiere además en la actividad de los osteoblastos, lo que origina malformaciones y dolores óseos. Los otros fármacos citados no ocasionan estos problemas.

29.3 Un hombre de 58 años ha sido tratado eficazmente contra la enfermedad de Paget durante unos 6 meses. En la actualidad empiezan a reaparecer dolores óseos y presenta signos radiológicos de empeoramiento del proceso. ¿Cuál de los siguientes fármacos es más probable que haya sido responsable de este fracaso terapéutico?

A. Alendronato.

B. Calcitonina.

C. Dihidrotaquisterol.

D. Ergocalciferol.

E. Raloxifeno.

Respuesta correcta = B. La enfermedad de Paget puede tratarse eficazmente con un bisfosfonato o con calcitonina. El tratamiento con calcitonina es problemático por la tolerancia a la acción de la hormona cuando se administra de un modo continuado durante un largo período. Los otros fármacos no son eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Paget.

SECCIÓN VII

Quimioterapéuticos: antiinfecciosos, antineoplásicos e inmunodepresores

Principios del tratamiento antimicrobiano 30

I. GENERALIDADES

En el tratamiento antimicrobiano se aprovechan las diferencias bioquímicas que existen entre los microorganismos y el ser humano. Los antimicrobianos son eficaces en el tratamiento de las infecciones a causa de su toxicidad selectiva; es decir, tienen capacidad para lesionar o destruir un microorganismo invasor sin perjudicar las células del huésped. En la mayoría de los casos la toxicidad selectiva es de carácter relativo, más que absoluto, y esto obliga a controlar cuidadosamente la concentración del fármaco para que ataque al microorganismo y, al mismo tiempo, sea bien tolerada por el huésped.

II. SELECCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

Para seleccionar el antimicrobiano más adecuado es necesario saber: *1)* la identidad del microorganismo; *2)* su sensibilidad a un determinado fármaco; *3)* el lugar de la infección; *4)* los factores relacionados con el paciente; *5)* la seguridad del fármaco, y *6)* el costo del tratamiento. Sin embargo, en ciertos casos graves es necesario recurrir a un tratamiento empírico o provisional, es decir, a la administración inmediata del fármaco o fármacos antes de identificar el microorganismo y realizar el antibiograma.

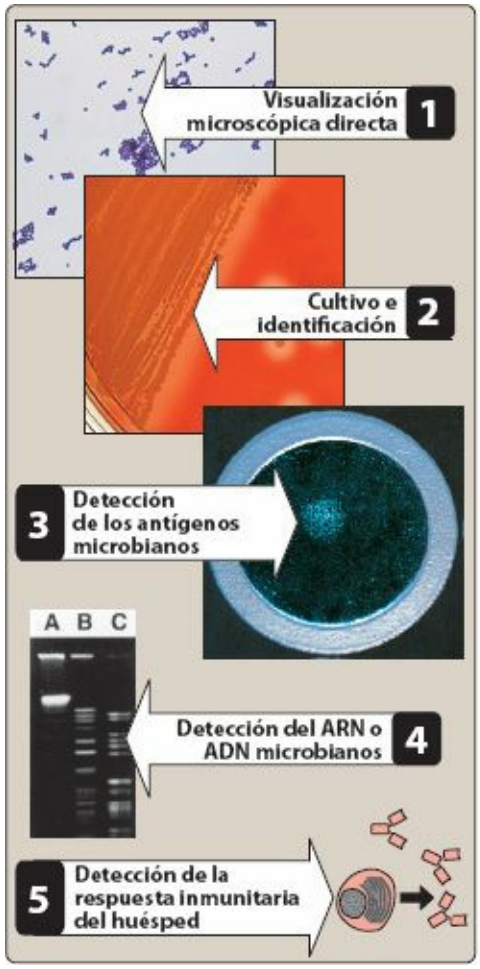


Figura 30.1
Algunas técnicas de laboratorio útiles para el diagnóstico de las enfermedades microbianas.

A. Identificación del organismo infectante

La caracterización del microorganismo es decisiva para elegir el fármaco adecuado.[1] A veces puede efectuarse una valoración rápida de la naturaleza de este organismo basándose en la tinción de Gram, que es particularmente útil para descubrir la presencia y las características morfológicas de los microorganismos en los líquidos corporales habitualmente estériles (LCR, pleural, sinovial, peritoneal y orina). Sin embargo, es necesario cultivar el microorganismo infectante para llegar a una conclusión diagnóstica y determinar la sensibilidad de los microorganismos patógenos a los antimicrobianos; es esencial obtener una muestra para cultivo antes de iniciar el tratamiento. Para la identificación definitiva del microorganismo infectante puede ser necesario emplear otras técnicas de laboratorio, como la detección de sus antígenos, su ADN o ADN, o la respuesta inflamatoria o inmunitaria del huésped frente al microorganismo (fig. 30.1).

[1]Véase capítulo 4 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para una presentación más detallada de las técnicas que se utilizan en microbiología diagnóstica.

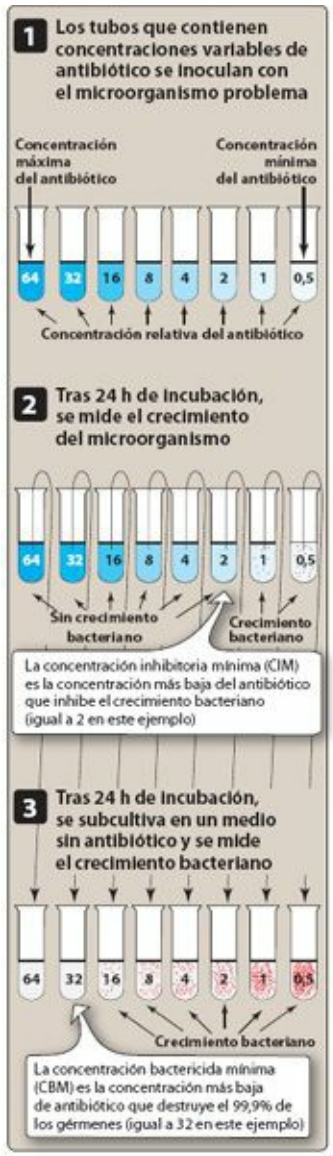


Figura 30.2
Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) de un antibiótico.

B. Tratamiento provisional antes de identificar el microorganismo

Lo ideal es elegir el antibiótico después de identificar el microorganismo y establecer su sensibilidad a los fármacos. Sin embargo, en los casos graves este retraso podría tener consecuencias letales y está indicado iniciar un tratamiento empírico o provisional.

1. **Cronología:** Los pacientes con enfermedades agudas de origen desconocido, por ejemplo, un paciente neutrocitopénico (disminución del número de neutrófilos, que predispone al paciente a las infecciones) o que presente cefalea intensa, rigidez de nuca y fotofobia (síntomas característicos de la meningitis), requieren un tratamiento inmediato. El tratamiento se ha de iniciar después de obtener las muestras para el análisis de laboratorio, pero antes de saber los resultados del cultivo.
2. **Elección de un fármaco:** La elección de un fármaco sin saber los datos de sensibilidad debe hacerse en función del lugar de la infección y la historia del paciente (p. ej., si la infección es hospitalaria o extrahospitalaria, si el paciente está inmunodeprimido, si ha viajado y a dónde, y su edad). En las infecciones graves puede ser necesario emplear inicialmente un tratamiento de amplio espectro si se desconoce la identidad del microorganismo o si el lugar afectado hace aumentar la probabilidad de una infección polimicrobiana. La elección de los fármacos puede

guiarse también si se conoce la asociación de un determinado microorganismo con la infección en un determinado contexto clínico. Por ejemplo, es poco probable que un coco Gram positivo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un recién nacido sea *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), pero es más probable que sea *Streptococcus agalactiae* (grupo B), sensible a la *bencilpenicilina.* En cambio, es más probable que un coco Gram positivo en el LCR de un paciente de 40 años sea *S. pneumoniae*, que a menudo es resistente a la *bencilpenicilina* y con frecuencia requiere la utilización de una cefalosporina de tercera generación (como la *cefotaxima* o la *ceftriaxona*) o la *vancomicina.*

C. Determinación de la sensibilidad antimicrobiana de los microorganismos infectantes

Después de cultivar un microorganismo patógeno, su sensibilidad a los distintos antibióticos sirve de guía para elegir el tratamiento antimicrobiano. Algunos microorganismos, como *Streptococcus pyogenes* y *Neisseria meningitidis*, tienen unos patrones de sensibilidad predecibles ante ciertos antibióticos. En cambio, la mayoría de especies de bacilos Gram negativo, enterococos y estafilococos presentan unos patrones de sensibilidad impredecibles frente a diversos antibióticos y es necesario efectuar pruebas de sensibilidad para determinar el tratamiento antibacteriano apropiado. Las concentraciones mínimas inhibitoria y bactericida de un fármaco pueden determinarse experimentalmente (fig. 30.2).

1. **Fármacos bacteriostáticos y bactericidas:** Los antibacterianos se dividen en bacteriostáticos y bactericidas. Los bacteriostáticos detienen el crecimiento y la replicación de los microorganismos a concentraciones séricas alcanzables en el paciente, limitando así la diseminación de la infección mientras el sistema inmunitario del huésped ataca, inmoviliza y elimina el microorganismo patógeno. Si se suspende el fármaco antes de que el sistema inmunitario haya destruido los microorganismos, puede persistir una cantidad suficiente de ellos viables que permita el inicio de un segundo ciclo de infección. Los fármacos bactericidas destruyen las bacterias a unas concentraciones séricas alcanzables en el paciente. La acción antibacteriana de estos fármacos es más agresiva, y por esto son a menudo los fármacos de elección en las situaciones graves. En la figura 30.3 se describe un experimento de laboratorio en el que se detiene el crecimiento de las bacterias mediante la adición de un bacteriostático. Nótese la persistencia de bacterias viables, incluso en presencia del fármaco bacteriostático. En cambio, la adición de un bactericida destruye las bacterias presentes y disminuye el número total de microorganismos viables. Aunque práctica, esta clasificación puede ser excesivamente simple, porque un antibiótico puede ser bacteriostático para un microorganismo y bactericida para otro. Por ejemplo, el *cloranfenicol* es bacteriostático frente a los bacilos Gram negativo y bactericida frente a otros microorganismos, como *S. pneumoniae*.

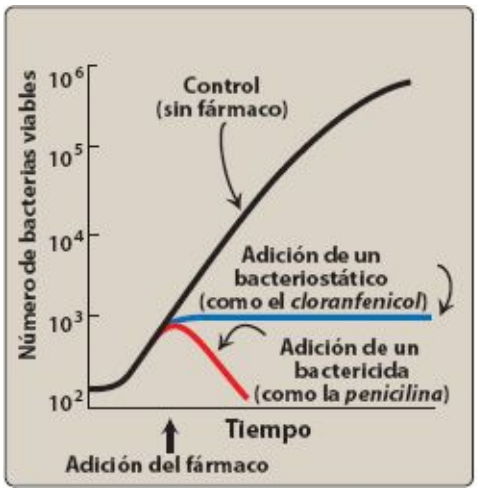


Figura 30.3
Efectos de los bactericidas y bacteriostáticos sobre el crecimiento de las bacterias *in vitro*.

2. Concentración inhibitoria mínima: Para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) se inoculan unos tubos que contienen diluciones en serie de un antibiótico con el microorganismo cuya sensibilidad se desea conocer(v. fig. 30.2). Se incuban los tubos y más tarde se observan para determinar la CIM, es decir, la concentración más baja de antibiótico que inhibe el crecimiento bacteriano. Para que el tratamiento antibacteriano sea eficaz, la concentración de antibiótico que pueda obtenerse clínicamente en los líquidos corporales ha de ser mayor que la CIM. [Nota: este análisis se realiza en la actualidad de forma automática con placas de microtitulación.]

3. Concentración bactericida mínima: Este análisis cuantitativo determina la concentración mínima del antibiótico que destruye los microorganismos estudiados. Los tubos que no presentan crecimiento en el análisis de la CIM se subcultivan en un medio sin antibiótico. La concentración bactericida mínima es la concentración más baja del fármaco antibacteriano que consigue una disminución brusca del 99,9% en el recuento de colonias después de la incubación durante toda la noche en caldo diluido (v. fig. 30.2).

D. Efecto del lugar de la infección sobre el tratamiento: la barrera hematoencefálica

Para erradicar eficazmente los microorganismos invasores deben llegar al lugar de la infección concentraciones suficientes de antibiótico. Los capilares, que tienen grados de permeabilidad diversos, transportan los fármacos a los tejidos corporales. Por ejemplo, las células endoteliales que componen las paredes de los capilares de muchos tejidos presentan fenestraciones (aberturas que actúan como ventanas) que permiten el paso de la mayoría de fármacos que no están unidos a las proteínas plasmáticas. En cambio, la estructura de los capilares de ciertos tejidos, como la próstata, el cuerpo vítreo ocular y el sistema nervioso central (SNC), son barreras naturales que se oponen a la penetración de los fármacos. Los capilares del cerebro tienen una importancia especial, porque ayudan a crear y mantener la barrera hematoencefálica. Dicha barrera está formada por una capa simple de células endoteliales, dispuestas a modo de tejas y fusionadas por uniones herméticas, que impiden la entrada desde la sangre al cerebro de la práctica totalidad de moléculas, excepto las que son de pequeño tamaño y lipófilas (fig. 30.4). Esta barrera puede ponerse de manifiesto mediante la inyección de colorantes a animales de laboratorio. En efecto, los colorantes inyectados a la circulación tiñen todos los tejidos, excepto el cerebro. En cambio, los mismos colorantes inyectados en el LCR tiñen sólo las células del SNC (fig. 30.5). La barrera hematoencefálica impide que el colorante escape de los vasos sanguíneos del cerebro, aunque éste atraviesa fácilmente los vasos del resto del organismo. La penetración y la concentración del antibacteriano en el LCR dependen particularmente de los siguientes factores:

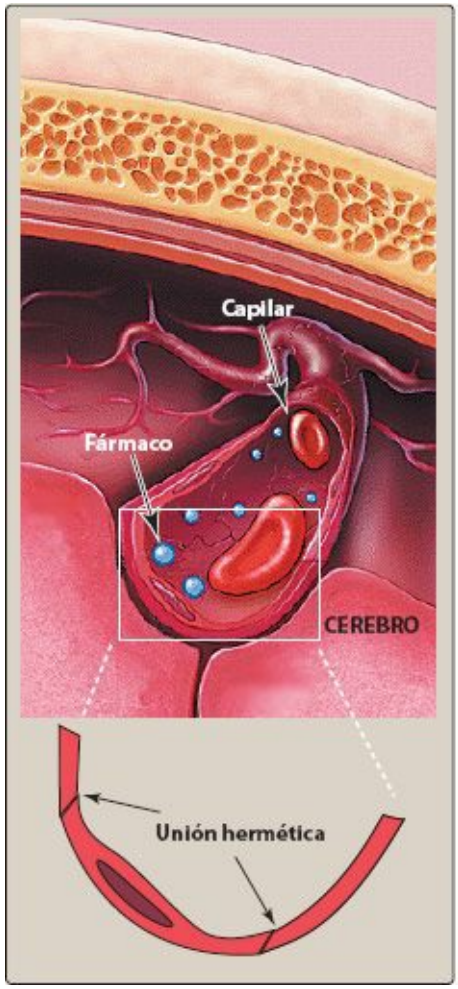


Figura 30.4
Características esenciales de la barrera hematoencefálica.

1. **Liposolubilidad del fármaco:** Todos los compuestos que no poseen un transportador específico deben pasar intracelularmente desde la sangre al LCR (a través de dos membranas de células endoteliales; v. fig. 30.5). La liposolubilidad de un fármaco es un determinante fundamental de su capacidad para penetrar en el cerebro. Por ejemplo, los fármacos liposolubles, como las quinolonas y el *metronidazol*, penetran de un modo importante en el SNC, mientras que los antibióticos β-lactámicos, como la *penicilina*, están ionizados a pH fisiológico y tienen una baja liposolubilidad, de modo que en condiciones normales su penetración es limitada a través de la barrera hematoencefálica intacta. En algunas infecciones como la meningitis, que producen inflamación del cerebro, la barrera no funciona eficazmente y aumenta la permeabilidad local. En estas circunstancias, algunos antibióticos β-lactámicos pueden penetrar en el LCR en cantidades terapéuticas.
2. **Peso molecular del fármaco:** Los compuestos con un bajo peso molecular atraviesan con mayor facilidad la barrera hematoencefálica; en cambio, los compuestos con un peso molecular elevado (p. ej., la *vancomicina*) la atraviesan mal, incluso si existe una inflamación meníngea.
3. **Unión del fármaco con las proteínas:** Un alto grado de unión de los fármacos a las proteínas séricas limita su entrada al LCR. Por lo tanto, el factor que tiene importancia para la penetración en el LCR es la cantidad de fármaco sérico libre (no unido), y no la cantidad total de fármaco presente.

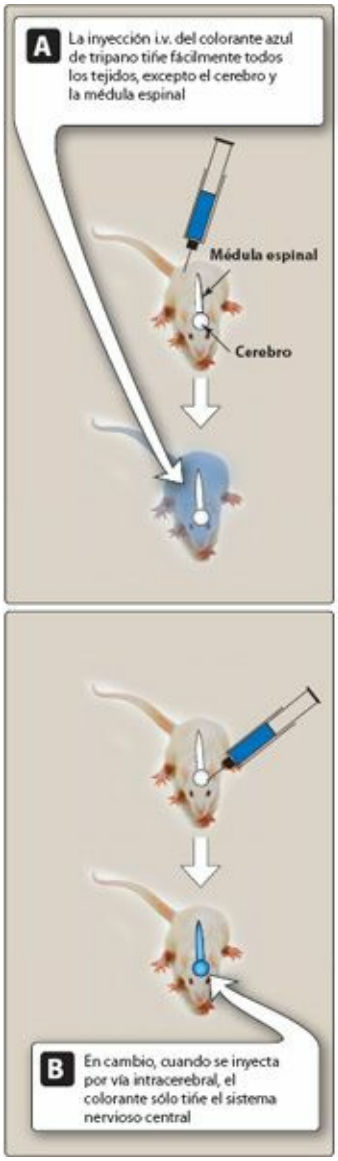


Figura 30.5
Representación esquemática de la barrera hematoencefálica.

E. Factores relacionados con el paciente

Al seleccionar un antibiótico hay que prestar atención al estado del paciente. Por ejemplo, hay que considerar el estado de sus sistemas inmunitario, renal, hepático y circulatorio, y su edad. En la mujer, el embarazo y la lactancia también influyen en la elección del antimicrobiano.

1. **Sistema inmune:** La eliminación de los gérmenes infectantes del organismo depende de que el sistema inmune esté intacto. Los fármacos antibacterianos disminuyen la población de microorganismos (bactericidas) o inhiben su crecimiento ulterior (bacteriostáticos), pero son las defensas del huésped las que, en último término, deben eliminar los microorganismos invasores. El alcoholismo, la diabetes, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la malnutrición o la edad avanzada pueden influir en el estado inmunitario del paciente, así como los tratamientos con fármacos inmunosupre-sores. Para eliminar los organismos infectantes en estos individuos es necesario emplear dosis de bactericidas más altas de lo habitual, o administrar series más prolongadas de tratamiento.

2. **Disfunción renal:** La función renal deficiente (el 10% o menos de la función normal) da lugar a la acumulación en el organismo de los antibióticos que normalmente se eliminarían por dicha vía. Este hecho puede causar la aparición de efectos adversos importantes, a menosque la acumulación

se controle mediante el ajuste de las dosis o de la pauta de administración del antibiótico. Los niveles séricos de creatinina se utilizan a menudo como índice de la función renal para el ajuste de las dosis.[2] Sin embargo, para identificar los valores máximos y mínimos es preferible la determinación directa de los niveles séricos de algunos antibióticos (p. ej., aminoglucósidos). La elevación de los valores máximos alerta al médico clínico sobre la posible toxicidad. [Nota: el número de nefronas funcionales disminuye con la edad, y los ancianos son particularmente vulnerables a la acumulación de los fármacos que se eliminan por vía renal. En estos pacientes puede ser preferible emplear los antibióticos que experimentan un metabolismo completo o que se excretan por la bilis.]



[2]Véase capítulo 21 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para obtener más información sobre la creatinina.

3. **Disfunción hepática:** Los antibióticos que se concentran en el hígado o se eliminan por vía hepática (p. ej., la *eritromicina* y la *tetraciclina*) están contraindicados en el tratamiento de los pacientes con hepatopatías.
4. **Hipoperfusión:** La circulación deficiente en un área determinada, como las extremidades inferiores en un paciente diabético, reduce la cantidad de antibiótico que alcanza esta área en cuestión, dificultando el tratamiento de la infección.
5. **Edad:** Los procesos de eliminación renal o hepática están a menudo poco desarrollados en el recién nacido, que es particularmente vulnerable a los efectos tóxicos del *cloranfenicol* y las sulfamidas. Los niños de corta edad no deben recibir tetraciclinas, ya que éstas afectan al crecimiento óseo.

CATE-GORÍA	DESCRIPCIÓN	FÁRMACO
A	Sin riesgo para el feto humano o posibilidad remota de daño fetal	
B	Ningún estudio controlado muestra un riesgo para el ser humano; los estudios en animales sugieren una potencial toxicidad	β-lactámicos β-lactámicos con inhibidores Cefalosporinas *Aztreonam* *Clindamicina* *Eritromicina* *Azitromicina* *Metronidazol* *Nitrofurantoína* Sulfamidas
C	Toxicidad demostrada para fetos de animales; riesgo humano sin definir	*Cloranfenicol* Fluoroquinolonas *Claritromicina* *Trimetoprima* *Vancomicina* *Gentamicina* *Trimetoprima-sulfametoxazol*
D	Riesgo humano presente, aunque los beneficios compensan los riesgos	Tetraciclinas Aminoglucósidos (excepto *gentamicina*)
X	Riesgo fetal humano presente, sin que los beneficios lo compensen; contraindicados en el embarazo	

Figura 30.6
Categorías de la *U.S. Food and Drug Administration* para los antimicrobianos y el riesgo fetal.

6. Embarazo: Todos los antibióticos atraviesan la placenta. Los efectos adversos sobre el feto son raros, excepto la displasia dentaria y la inhibición del crecimiento óseo causados por las tetraciclinas. Sin embargo, ciertos antihelmínticos son embriotóxicos y teratógenos. Los aminoglucósidos se han de evitar en el embarazo por su efecto ototóxico sobre el feto. En la figura 30.6 se resumen las categorías de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para la administración de los antibióticos durante el embarazo. Los fármacos enumerados en esta figura son sólo un ejemplo de cada categoría y no son representativos de todos los antibióticos. Este sistema de categorías de la FDA puede ser difícil de aplicar en el caso de los medicamentos combinados que tienen muchos principios activos, si no se tienen en cuenta las posibles interacciones entre éstos. Naturalmente, la utilización de cualquier fármaco durante el embarazo debe realizarse bajo supervisión médica. Además, antes de prescribir un medicamento a las pacientes embarazadas, el médico debe consultar la literatura más reciente para actualizar la valoración de los riesgos.

7. Lactancia: Los fármacos que se administran a la madre que lacta pueden llegar al niño a través de la leche. Aunque las concentraciones de antibióticos en la leche suelen ser bajas, la dosis total que recibe el niño puede ser suficiente para causarle problemas.

F. Seguridad del fármaco

Muchos antibióticos, por ejemplo las penicilinas, se encuentran entre los fármacos menos tóxicos, dado que interfieren en un lugar peculiar del crecimiento de los microorganismos. Otros antimicrobianos (p. ej., el *cloranfenicol*) son menos específicos y se reservan para las infecciones potencialmente letales debido a la posibilidad de que causen toxicidades graves en el paciente. [Nota: como se ha señalado anteriormente, la seguridad no sólo está relacionada con la naturaleza del fármaco, sino también con los factores propios del paciente que pueden predisponer a la toxicidad.]

G. Costo del tratamiento

Es frecuente que varios fármacos muestren una eficacia similar para tratar una infección, pero con amplias variaciones en su costo respectivo. En la figura 30.7 puede verse el costo de algunos antibacterianos de eficacia similar para erradicar el bacilo Gram negativo *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica. Ninguno de ellos presenta una clara superioridad terapéutica sobre los demás; en el tratamiento de las úlceras pépticas producidas por *H. pylori* suele emplearse una combinación de *metronidazol* con *subsalicilato de bismuto* + otro antibiótico. Si se emplea la *claritromicina* en lugar del fármaco de elección, el impacto sobre el costo sería considerable.



Figura 30.7
Costo relativo de algunos fármacos que se utilizan para el tratamiento de las úlceras pépticas causadas por *Helicobacter pylori*.

III. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía oral (v.o.) se elige para las infecciones leves que pueden tratarse de forma ambulatoria. Además, los motivos económicos han impulsado a utilizar el tratamiento antibiótico por v.o. en todas las enfermedades infecciosas, a excepción de las más graves. En los pacientes que requieren inicialmente una serie de tratamiento i.v., procede cambiar a la v.o. lo antes posible. Sin embargo, algunos antibióticos, como la *vancomicina*, los aminoglucósidos y la *anfotericina B*, se absorben muy mal en el aparato digestivo y no pueden obtenerse concentraciones séricas adecuadas con la administración por v.o. La administración parenteral se usa para los fármacos que se absorben mal por vía digestiva y para el tratamiento de los pacientes con infecciones graves, que necesitan mantener unas concentraciones séricas de antimicrobianos más elevadas que las que pueden obtenerse fiablemente por v.o.

IV. FACTORES DETERMINANTES DE UNA DOSIFICACIÓN RACIONAL

La dosificación racional de los antimicrobianos se basa en sus propiedades farmacodinámicas (la relación entre las concentraciones del fármaco y los efectos antimicrobianos) y farmacocinéticas (absorción, distribución y eliminación del fármaco en el organismo). Tres importantes propiedades ejercen una influencia significativa en la frecuencia de administración: destrucción dependiente de la concentración, destrucción dependiente del tiempo y efecto posantibiótico. Al utilizar estas propiedades para optimizar las pautas de administración de los antibióticos mejoran los resultados

clínicos y, posiblemente, disminuye la aparición de resistencias.

A. Destrucción dependiente de la concentración

Ciertos antibacterianos, como los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y los carbapenémicos, aumentan significativamente su tasa de destrucción bacteriana cuando la concentración del antibiótico supera de 4 a 64 veces la CIM del fármaco para el microorganismo infectante (fig. 30.8A). Si los fármacos que provocan esta destrucción dependiente de la concentración se administran mediante una infusión en bolo una vez al día, se alcanzan unos picos máximos elevados, y esto favorece la rápida eliminación del microorganismo infectante.

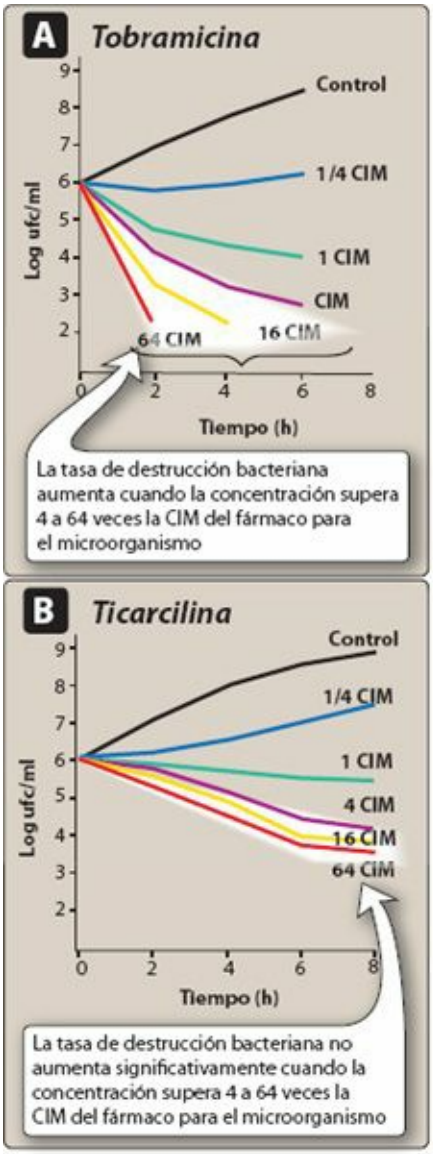


Figura 30.8
A. Efecto destructivo dosis-dependiente significativo con la *tobramicina*. **B.** Efecto destructivo dosis-dependiente no significativo con la *ticarcilina*. CIM, concentración inhibitoria mínima; ufc, unidades formadoras de colonias.

B. Destrucción dependiente del tiempo (independiente de la concentración)

Los β-lactámicos, los glucopéptidos, los macrólidos, la *clindamicina* y la *linezolida* no presentan esta propiedad; es decir, al aumentar la concentración del antibiótico a múltiplos más elevados de la CIM, no aumenta significativamente la tasa de destrucción de microorganismos (fig. 30.8B). La eficacia clínica de los antimicrobianos que presentan un efecto dependiente de la dosis no

significativo se pone mejor de manifiesto por el porcentaje de tiempo durante el cual las concentraciones sanguíneas del fármaco permanecen por encima de la CIM. Este efecto se denomina a veces destrucción independiente de la concentración o independiente del tiempo. Por ejemplo, se ha demostrado que las pautas de dosificación que aseguran unas concentraciones en sangre superiores a la CIM durante el 60-70% del tiempo para las penicilinas y las cefalosporinas son clínicamente eficaces. Por lo tanto, algunos expertos sugieren que ciertas infecciones graves se tratan mejor con una infusión continua de estos fármacos, en lugar de la administración intermitente.

C. Efecto postantibiótico

El efecto postantibiótico (EPA) es la supresión persistente del crecimiento bacteriano que se produce después de que los niveles del antibiótico disminuyan por debajo de la CIM. Para medir el EPA de un antibiótico se incuba en primer lugar un cultivo de prueba en un medio que contiene el antibiótico, y luego se transfiere a otro medio sin antibiótico. El EPA se define como el que transcurre (después de la transferencia) hasta que el cultivo alcanza un crecimiento de fase logarítmica.[3] Los fármacos anti-microbianos que presentan un EPA prolongado (varias horas) suelen requerir una sola dosis diaria. Por ejemplo, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas tienen un EPA prolongado, particularmente contra los microorganismos Gram negativo.

V. FÁRMACOS PARA TRATAR LAS INFECCIONES BACTERIANAS

En esta obra, los antibacterianos con utilidad clínica se organizan en seis familias: penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos y fluoroquinolonas, más un séptimo grupo bajo la leyenda “Otros”, que incluye todos los fármacos que no pertenecen a las seis familias citadas (fig.30.9A). En este capítulo, y a lo largo de la obra, estos siete grupos se representan mediante una barra gráfica de un color determinado para cada grupo. Dentro de cada familia, el fármaco (o fármacos) de elección que se utiliza para tratar una determinada infección bacteriana se destaca en negrita, como ilustra la figura 30.9B para *Staphylococcus aureus*. La figura 30.9C incluye una clave para otros símbolos de antibióticos que se utilizan en esta obra.

VI. ESPECTRO ANTIBACTERIANO

En esta obra, los microorganismos con importancia clínica se han organizado en ocho grupos según su comportamiento en la tinción de Gram, su morfología y las características bioquímicas o de otra clase, y se representan en forma de fracciones en una gráfica circular (fig. 30.10A). La novena sección de la “lista” se titula “Otros” y se utiliza para representar a todos los microorganismos que no están incluidos en las ocho categorías anteriores. En el presente capítulo, esta gráfica se utiliza para ilustrar los espectros de microorganismos para los cuales tiene eficacia terapéutica una determinada clase de antibióticos.

A. Antibióticos de espectro reducido

Los antibióticos que actúan sobre un solo microorganismo o un grupo limitado de microorganismos se califican de antibióticos de espectro reducido. Por ejemplo, la *isoniazida* sólo es activa frente a las micobacterias (fig. 30.10B).

B. Antibióticos de amplio espectro

El término espectro ampliado se aplica a los antibióticos que son eficaces frente a los microorganismos Gram positivo y también frente a un número significativo de Gram negativo. Por

ejemplo, la *ampicilina* se considera un antibiótico de espectro amplio, ya que actúa frente a los micro-organismos Gram positivo y algunos Gram negativo (fig. 30.10C).



Figura 30.9
A. Gráfica de barras que muestra las seis familias de fármacos antibacterianos más usados. **B.** Ejemplo de la gráfica de barras con los fármacos de elección contra Staphylococcus aureus en negritas. **C.** Clave de los símbolos usados en este libro.

[3]Véase capítulo 6 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para consultar la fase logarítmica de una curva de crecimiento bacteriano.

C. Antibióticos de amplio espectro

Los fármacos como la *tetraciclina* y el *cloranfenicol* actúan sobre una amplia variedad de especies microbianas y se denominan antibióticos de amplio espectro (fig. 30.10D). La administración de antibióticos de amplio espectro puede alterar drásticamente la naturaleza de la flora bacteriana normal y precipitar una sobreinfección por microorganismos como *Candida albicans*, cuyo crecimiento está en equilibrio normalmente por la presencia de otros microorganismos.[4]

VII. COMBINACIONES DE ANTIMICROBIANOS

Es terapéuticamente aconsejable tratar a los pacientes con el fármaco que sea más específico para el microorganismo invasor. Esta estrategia reduce la posibilidad de sobreinfección, disminuye la aparición de microorganismos resistentes (v. más adelante) y minimiza la toxicidad. Sin embargo, existen situaciones en las que es preferible y benéfico usar combinaciones de fármacos, por ejemplo, en el tratamiento de la tuberculosis.

A. Ventajas de las combinaciones de fármacos

Ciertas combinaciones de antibióticos, como la de β-lactámicos y aminoglucósidos, presentan sinergia, es decir, la combinación es más eficaz que el empleo de uno u otro fármaco por separado. Dado que la sinergia entre los antimicrobianos es rara, el empleo combinado de múltiples fármacos sólo está indicado en situaciones especiales, por ejemplo, cuando se desconoce el origen de la infección.

B. Inconvenientes de las combinaciones de fármacos

Algunos antibióticos actúan solamente cuando los microorganismos se están multiplicando. La administración simultánea de un bacteriostático y un bactericida puede hacer que el primero interfiera en la acción del segundo. Por ejemplo, las tetraciclinas bacteriostáticas pueden interferir en el efecto bactericida de las penicilinas y las cefalosporinas.

VIII. RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS

Se dice que un microorganismo es resistente a un antibiótico cuando la concentración máxima de éste que el huésped puede tolerar no es suficiente para detener el crecimiento del citado microorganismo. Algunos microorganismos presentan una resistencia inherente frente a un antibiótico. Por ejemplo, los microorganismos Gram negativo son inherentemente resistentes a la *vancomicina*. Sin embargo, las especies microbianas que normalmente responden a un determinado fármaco pueden desarrollar otras cepas resistentes, más virulentas, por mutación espontánea o resistencia y selección adquiridas. Algunas de estas cepas pueden incluso volverse resistentes a más de un antibiótico.



Figura 30.10
A. Representación en código de color de algunos microorganismos de importancia médica. **B.** Isoniazida, un antimicrobiano de espectro estrecho. **C.** Ampicilina, un antimicrobiano de espectro extendido. **D.** Tetraciclina, un antimicrobiano de amplio espectro.

A. Alteraciones genéticas que conducen a la resistencia a los fármacos

La resistencia adquirida a los antibióticos requiere que se produzca una ganancia o alteración permanente o temporal de la información genética bacteriana. El desarrollo de resistencia se debe a la capacidad del ADN para experimentar una mutación espontánea o para pasar de un microorganismo a otro (fig. 30.11).

[4]Véase capítulo 2 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para obtener información sobre las funciones beneficiosas de la flora normal.

1. **Mutaciones espontáneas del ADN:** La alteración cromosómica ocurre por inserción, deleción o sustitución de uno o más nucleótidos dentro del genoma.[5] La mutación resultante puede persistir, ser corregida por el microorganismo o ser letal para la célula. Si la célula sobrevive, puede replicarse y transmitir las características resultantes de la mutación a las células descendientes.

Algunas mutaciones espontáneas tienen un efecto escaso o nulo sobre la sensibilidad del microorganismo a los antimicrobianos. Sin embargo, las mutaciones que producen cepas resistentes a los antibióticos pueden dar origen a microorganismos que proliferan bajo ciertas presiones selectivas. Un ejemplo es la aparición de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la *rifampicina*, que surge cuando ésta se utiliza como antibiótico único.

2. **Transferencia del ADN y resistencia a los fármacos:** La resistencia adquirida a través de la transferencia del ADN de una bacteria a otra tiene un especial interés clínico. Las propiedades de resistencia vienen codificadas habitualmente en factores R extracromosómicos (plásmidos de resistencia). De hecho, la mayoría de los genes de resistencia están mediados por plásmidos, aunque los rasgos mediados por éstos pueden incorporarse al ADN bacteriano del huésped. Los plásmidos pueden penetrar en las células por procesos como transducción (a través de fagos), transformación o conjugación bacteriana.[6]

[5]Véase capítulo 7 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para obtener más información sobre las mutaciones del ADN.

[6] Véase capítulo 7 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para consultar la integración del ADN del plásmido en un cromosoma huésped.

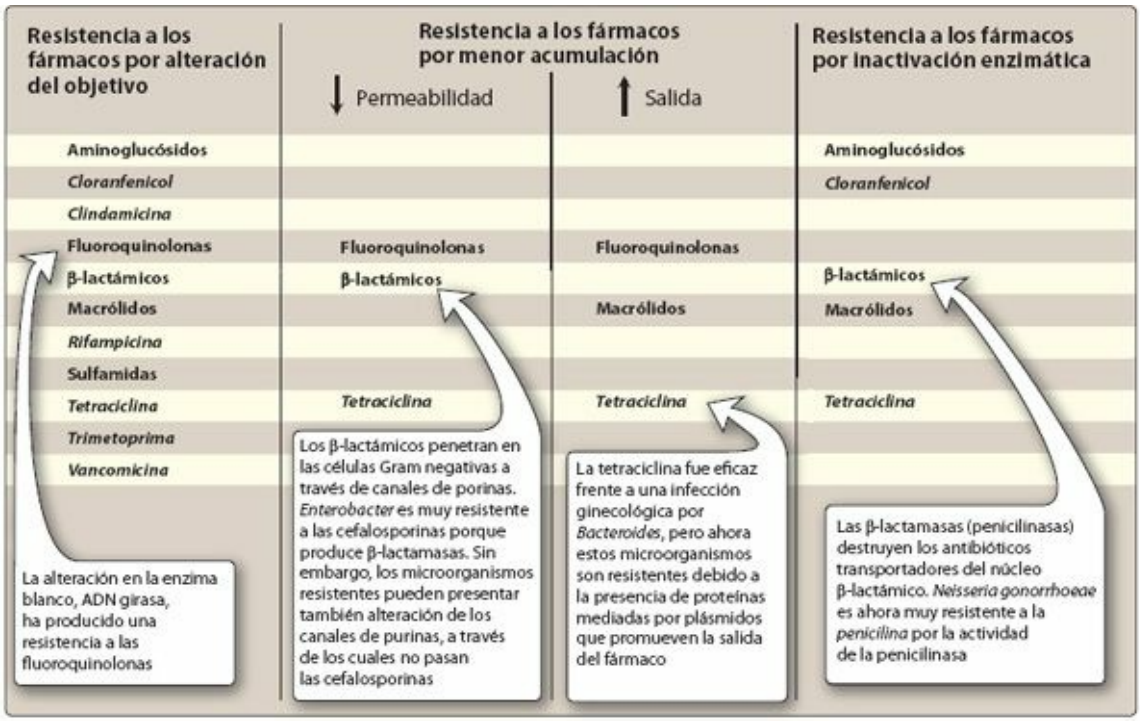


Figura 30.11
Algunos mecanismos de la resistencia a los antibióticos.

B. Expresión alterada de las proteínas en los microorganismos resistentes a los fármacos

La resistencia a los fármacos puede producirse a través de una serie de mecanismos, como la ausencia o alteración de un sitio blanco en el antibiótico, la disminución de la capacidad de penetración del fármaco por un descenso de la permeabilidad, el aumento de salida del fármaco o la presencia de enzimas que inactivan el antibiótico (v. fig. 30.11).

1. **Modificación de los sitios blanco:** La alteración del sitios blanco del antibiótico a través de una

mutación puede conferir al microorganismo resistencia a uno o más antibióticos relacionados. Por ejemplo, en la resistencia de *S. pneumoniae* a los antibióticos β-lactámicos inter-vienen las alteraciones en una o más de las principales proteínas de unión del microorganismo a la *penicilina*, con el resultado de una reducción de la fijación del antibiótico a su objetivo.

2. **Menor acumulación:** La disminución de la captura o el aumento de la salida de un antibiótico pueden conferir resistencia a un fármaco porque éste no puede acceder al lugar de acción en cantidades suficientes para dañar o destruir el microorganismo. Por ejemplo, los microorganismos Gram negativo pueden limitar la penetración de ciertos fármacos, como los antibióticos β-lactámicos, las tetraciclinas y el *cloranfenicol*, por alteración en el número y en la estructura de las purinas (canales) en la membrana externa. Asimismo, la presencia de una bomba de salida puede limitar las concentraciones del fármaco en un microorganismo.

3. **Inactivación enzimática:** La capacidad para destruir o inactivar el antimicrobiano también puede conferir resistencia. Se pueden citar ejemplos de enzimas que inactivan algunos antibióticos: *1)* β-lactamasas ("penicilinasas") que inactivan hidrolíticamente el anillo β-lactámico de las penicilinas, las cefalosporinas y otros fármacos afines; *2)* acetiltransferasas que transfieren un grupo acetilo al antibiótico e inactivan el cloranfenicol o los aminoglucósidos, y *3)* esterasas que hidrolizan el anillo lactona de los macrólidos.

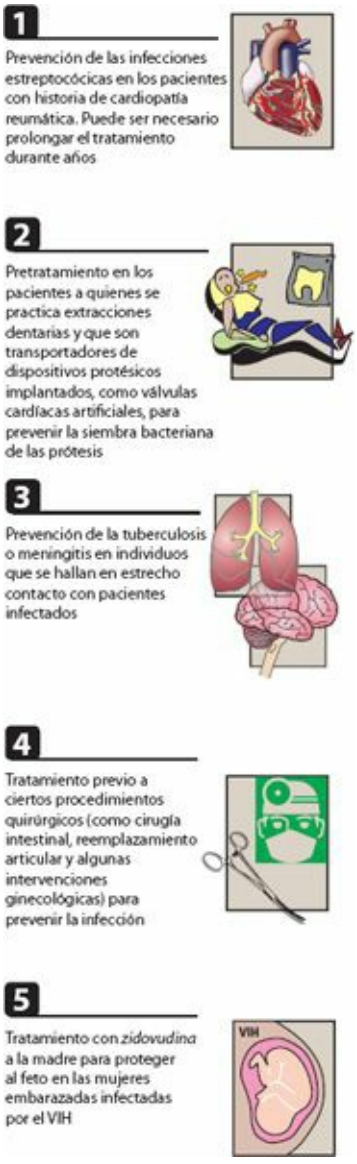


Figura 30.12

Algunas situaciones clínicas en las que están indicados los antibióticos profilácticos.

IX. ANTIBIÓTICOS PROFILÁCTICOS

En ciertas situaciones clínicas es necesario utilizar antibióticos para la prevención de las infecciones, más que para el tratamiento (fig. 30.12). La administración indiscriminada de antimicrobianos puede producir resistencia bacteriana y sobreinfección, y por esta razón el uso profiláctico se limita a aquellas situaciones clínicas en las que las ventajas superan a los potenciales riesgos. La duración de la profilaxis dependerá de la duración del riesgo infeccioso.

X. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

El hecho de que el mecanismo de acción de un determinado antibiótico sea selectivamente tóxico contra un microorganismo invasor no significa que el huésped sea inmune a los efectos adversos. El fármaco puede provocar, por ejemplo, una respuesta alérgica, o ser tóxico por un mecanismo no relacionado con su actividad antimicrobiana.

A. Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a los antimicrobianos o a sus productos metabólicos son frecuentes. Las penicilinas, por ejemplo, pueden producir importantes reacciones de hipersensibilidad, desde una urticaria a un choque anafiláctico, a pesar de que tienen una toxicidad antimicrobiana casi absolutamente selectiva. Si un paciente tiene un historial de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica de reacción a un antibiótico, no se le debe volver a tratar, ni siquiera para la insensibilización de antibióticos.

B. Toxicidad directa

Las concentraciones séricas elevadas de ciertos antibióticos pueden producir toxicidad por afectación directa de los procesos celulares del huésped. Los aminoglucósidos, por ejemplo, pueden causar ototoxicidad al interferir en la función de la membrana de las células ciliadas del órgano de Corti.

C. Sobreinfecciones

El tratamiento farmacológico, especialmente con antimicrobianos de amplio espectro o combinaciones de fármacos, es susceptible de provocar alteraciones de la flora microbiana normal de las vías respiratorias altas y los tractos intestinal y urinario, permitiendo así el sobrecrecimiento de microorganismos oportunistas, especialmente hongos o bacterias resistentes, difíciles de tratar.

XI. SITIOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos pueden clasificarse de distintas maneras: *1)* por su estructura química (p. ej., β-lactámicos o aminoglucósidos); *2)* por su mecanismo de acción (p. ej., inhibidores de la síntesis de la pared celular), o *3)* por su actividad frente a determinados tipos de microorganismos (p. ej., bacterias, hongos o virus). Los capítulos 31 a 33 están organizados según los mecanismos de acción de los fármacos, y los capítulos 34 a 38, según el tipo de microorganismos afectados por el fármaco (fig. 30.13).

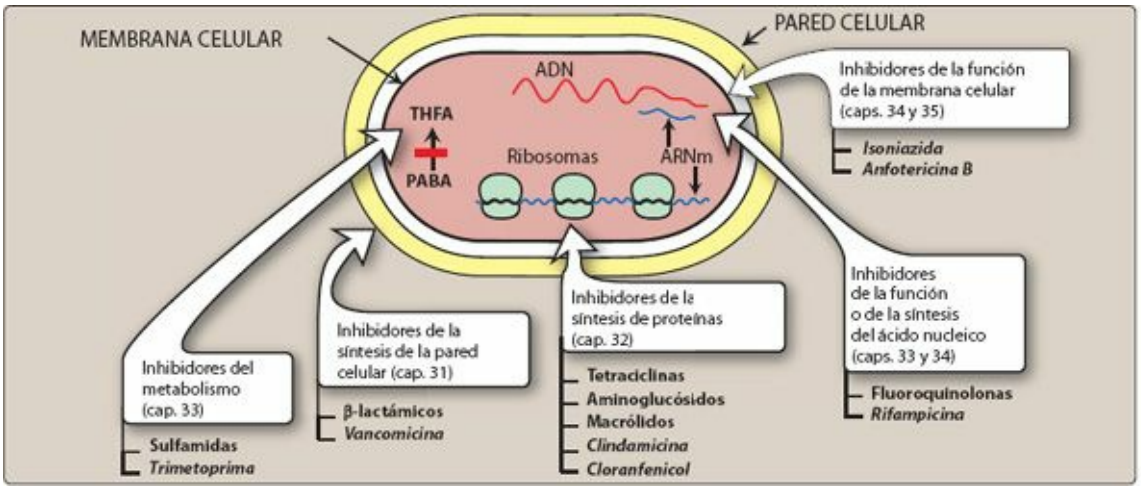


Figura 30.13
Clasificación de algunos antibacterianos según sus lugares de acción. PABA, ácido *p*-aminobenzoico; THFA, ácido tetrahidrofólico.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

30.1 ¿Cuál de estos pacientes es menos probable que requiera un tratamiento antimicrobiano ajustado a su proceso individual?

A. Paciente sometido a quimioterapia antineoplásica.

B. Paciente con enfermedad renal.

C. Paciente de edad avanzada.

D. Paciente con hipertensión.

E. Paciente con afectación hepática.

Respuesta correcta = D. No es de esperar que la elevación de la presión arterial influya notablemente en el tipo de tratamiento antimicrobiano que se emplee. Los antineoplásicos suprimen a menudo la función inmunitaria y estos pacientes requieren antibióticos adicionales para erradicar las infecciones. El trastorno de la función renal puede dar lugar a que se acumulen niveles tóxicos de los fármacos antimicrobianos. Las funciones renal y hepática se hallan a menudo reducidas en el anciano. El trastorno funcional hepático puede conducir a la acumulación de niveles tóxicos de los antimicrobianos.

30.2 ¿En cuál de las siguientes situaciones clínicas no está justificado el uso profiláctico de antibióticos?

A. Prevención de la meningitis en los individuos que están en estrecho contacto con pacientes infectados.

B. Paciente con una prótesis de cadera a quien se le practica una extracción dentaria.

C. Tratamiento prequirúrgico para implantar una prótesis de cadera.

D. Paciente que aqueja frecuentes afecciones respiratorias.

E. Tratamiento prequirúrgico de procedimientos gastrointestinales.

Respuesta correcta = D. Los procesos respiratorios pueden ser de origen vírico; además, las consecuencias de un trastorno crónico no justifican el uso profiláctico de antibióticos. La meningitis es una enfermedad lo suficientemente contagiosa y grave como para justificar el uso profiláctico de antibióticos. Después de una extracción dentaria, los gérmenes de la cavidad oral pueden penetrar fácilmente en la circulación y colonizar una prótesis, con infecciones graves y a menudo letales. La infección después de implantar una prótesis de cadera es una complicación tan grave que está justificado emplear antibióticos profilácticos. De igual modo, la infección es una complicación tan grave de la cirugía GI que está justificado emplear antibióticos de forma profiláctica.

30.3 ¿Cuál de las siguientes es la mejor vía/pauta de administración para el tratamiento con aminoglucósidos basándose en la propiedad de destrucción concentración-dependiente?

A. Oral cada 8 h.

B. Oral cada 24 h.

C. Parenteral por infusión i.v. continua.

D. Parenteral cada 8 h.

E. Parenteral cada 24 h.

Respuesta correcta = E. Al administrar un fármaco que produce una destrucción concentración-dependiente según una pauta de infusión en bolo una vez al día, se logran unos picos máximos elevados, lo que favorece la rápida destrucción del germen infectante. La estructura de los aminoglucósidos, policatiónica y altamente polar, impide una absorción adecuada por v.o. Por lo tanto, todos los aminoglucósidos (a excepción de la neomicina) deben administrarse por vía parenteral para alcanzar niveles séricos adecuados.

30.4 Un varón de 57 años se queja de fiebre, cefalea, confusión, aversión a la luz y rigidez cervical. Se hace el diagnóstico presuntivo de meningitis bacteriana. El tratamiento antimicrobiano debe iniciarse después de que:

A. la fiebre se reduce con antipiréticos.

B. se toma una muestra de sangre y líquido cefalorraquídeo.

C. se realiza una tinción de Gram.

D. se dispone de los resultados de susceptibilidad a antibióticos.

E. el laboratorio de microbiología ha identificado el o los organismos infectantes.

Respuesta correcta = B. La meningitis bacteriana es una urgencia médica que requiere de diagnóstico y tratamiento inmediatos. De ser posible, deben obtenerse muestras para la posible identificación microbiana antes de administrar fármacos. El tratamiento no debe posponerse hasta que se disponga de los resultados de laboratorio.

Inhibidores de la pared celular 31

I. GENERALIDADES

Algunos fármacos antibacterianos interfieren selectivamente en la síntesis de la pared celular bacteriana, estructura de la que carecen las células de los mamíferos. La pared celular está compuesta por un polímero, denominado peptidoglucano, formado por unidades de glucano unidas entre sí por enlaces peptídicos. Para que la eficacia de los inhibidores de la síntesis de la pared celular sea máxima, se requiere que los microorganismos estén proliferando activamente; su efecto es escaso o nulo sobre las bacterias que no crecen ni se dividen. Los miembros más importantes de este grupo son los antibióticos β-lactámicos (su denominación proviene del anillo β-lactámico o β-lactamo, esencial para su actividad) y la *vancomicina.* La figura 31.1 presenta la clasificación de los fármacos que afectan a la síntesis de la pared celular.

II. PENICILINAS

Las penicilinas están entre los antibióticos con una eficacia más amplia y también entre los fármacos conocidos con una toxicidad menor, pero el aumento de las resistencias ha limitado su uso. Los miembros de esta familia difieren entre sí en las sustituciones en el grupo R unido al residuo del ácido 6-aminopenicilánico (fig. 31.2). La naturaleza de esta cadena lateral influye en el espectro antibacteriano, así como en la estabilidad frente a los ácidos gástricos y en la susceptibilidad a las enzimas degradantes bacterianas (β-lactamasas).

A. Mecanismo de acción

Las penicilinas interfieren en el último paso de la síntesis de la pared celular bacteriana (transpeptidación o enlace cruzado), de modo que dejan expuesta la membrana, cuya estabilidad osmótica es menor que la de la pared. Como consecuencia puede producirse la lisis celular, ya sea por la presión osmótica o por la activación de las autolisinas. Estos fármacos son, pues, bactericidas. El éxito de un antibiótico penicilínico a la hora de provocar la muerte celular está relacionado con el tamaño del antibiótico, su carga eléctrica y su hidrofobicidad. Las penicilinas sólo son eficaces frente a microorganismos que crecen rápidamente y sintetizan una pared celular de peptidoglucano, pero son inactivas ante los gérmenes desprovistos de esta estructura, como micobacterias, protozoarios, hongos y virus.

1. Proteínas de unión con la penicilina: Las penicilinas inactivan muchas proteínas de la membrana celular bacteriana. Estas proteínas de unión a la penicilina (PBP, *penicillin-binding proteins*) son enzimas bacterianas que intervienen en la síntesis de la pared celular y en el mantenimiento de las características morfológicas de la bacteria. La exposición a estos antibióticos no sólo impide la síntesis de la pared celular, sino que también provoca cambios morfológicos o la lisis de las bacterias sensibles. El número de PBP varía según el tipo de microorganismo. Las alteraciones en algunas de estas moléculas blanco aportan a una determinada bacteria resistencia a las penicilinas. [Nota: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) surgió aparentemente debido a una alteración de esta índole.]



Figura 31.1
Resumen de los antibacterianos que afectan a la síntesis de la pared celular. Resumen de los antibacterianos que afectan a la síntesis de la pared celular.



Figura 31.2
Características estructurales de los antibióticos β-lactámicos.

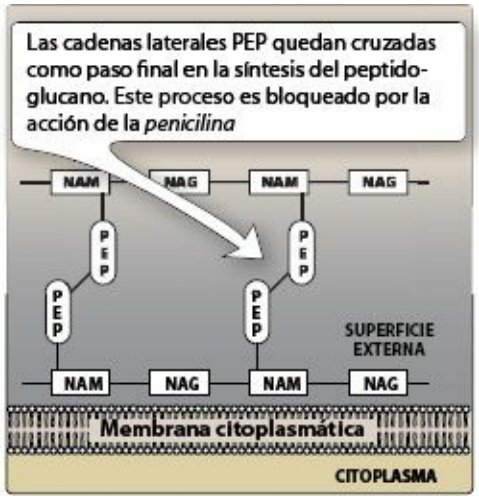


Figura 31.3
Pared celular de las bacterias grampositivas. NAG, *N*-acetilglucosamina; NAM, ácido *N*-acetilmurámico; PEP, enlace cruzado peptídico.

2. Inhibición de la transpeptidasa: Algunas PBP catalizan la formación de los enlaces cruzados entre las cadenas de peptidoglucanos (fig. 31.3). Las penicilinas inhiben esta acción catalizada por la transpeptidasa e impiden así la formación de los enlaces cruzados esenciales para la integridad de la pared celular. Este bloqueo de la síntesis de la pared celular induce la acumulación del «nucleótido Park» (antes llamado «péptido Park»), UDP-acetilmuramil-L-Ala-D-Gln-L-Lys-D-Ala-D-Ala.

3. Producción de autolisinas: Muchas bacterias, particularmente los cocos Gram positivo, producen enzimas degradantes (autolisinas) que participan en el remodelado normal de la pared celular bacteriana. En presencia de una penicilina, la acción degradante de estas enzimas se produce en ausencia de síntesis de la pared celular. En resumen, el efecto antibacteriano de una penicilina se produce por inhibición de la síntesis de la pared celular y por destrucción de la pared celular ya existente causada por la acción de las autolisinas.

B. Espectro antibacteriano

El espectro antibacteriano de las diversas penicilinas viene determinado, en parte, por su capacidad para atravesar la pared celular bacteriana de peptidoglucano y alcanzar las PBP en el espacio periplasmático. Entre los factores que determinan la susceptibilidad de las PBP a estos antibióticos se encuentran el tamaño, la carga eléctrica y la hidrofobicidad del antibiótico β-lactámico de que se trate. En general, las paredes celulares de los microorganismos Gram positivo son fácilmente atravesadas por las penicilinas; por lo tanto, si no existe resistencia, son sensibles a estos fármacos. Los microorganismos Gram negativo tienen una membrana externa (cubierta) de lipopolisacáridos que rodea la pared celular y constituye una barrera frente a las penicilinas hidrosolubles. Sin embargo, estos Gram negativo tienen una serie de proteínas insertadas en la capa de lipopolisacáridos que actúan como canales llenos de agua (denominados porinas) para permitir la entrada transmembrana. [Nota: *Pseudomonas aeruginosa* carece de porinas, por lo cual este microorganismo es intrínsecamente resistente a muchos agentes antibacterianos.]

1. **Penicilinas naturales:** Estas penicilinas, que incluyen las clasificadas como antiestafilocóccicas, se obtienen a partir de fermentaciones del moho *Penicillium chrysogenum.* Otras penicilinas, como la ampicilina, se denominan semisintéticas porque los diferentes grupos R están unidos químicamente al núcleo del ácido 6-aminopenicilánico, obtenido a partir de caldos de fermentación del moho. La *bencilpenicilina* es la piedra angular del tratamiento en las infecciones producidas por diversos cocos Gram positivo y Gram negativo, bacilos Gram positivo y espiroquetas (fig. 31.4). Las penicilinas son susceptibles a la desactivación por β-lactamasas (penicilinasas). La *penicilina V* tiene un espectro similar al de la *penicilina G*, pero no se usa para el tratamiento de la bacteriemia a causa de su escasa absorción. La *penicilina V* es más estable en medio ácido que la *penicilina G*, y se emplea a menudo por vía oral en el tratamiento de infecciones.

2. **Penicilinas antiestafilocóccicas:** *Meticilina*, *nafcilina*, *oxacilina* y *dicloxacilina* son penicilinas resistentes a la penicilinasa. Su uso está limitado al tratamiento de las infecciones por estafilococos productores de penicilinasa. [Nota: la *meticilina* no se emplea clínicamente, excepto para identificar las cepas resistentes a *S. aureus*, debido a su toxicidad.] El SARM, que actualmente es una fuente importante de infecciones nosocomiales (adquiridas en el hospital), suele ser sensible a la *vancomicina* y, en raras ocasiones, a la *ciprofloxacina* o la *rifampicina.*

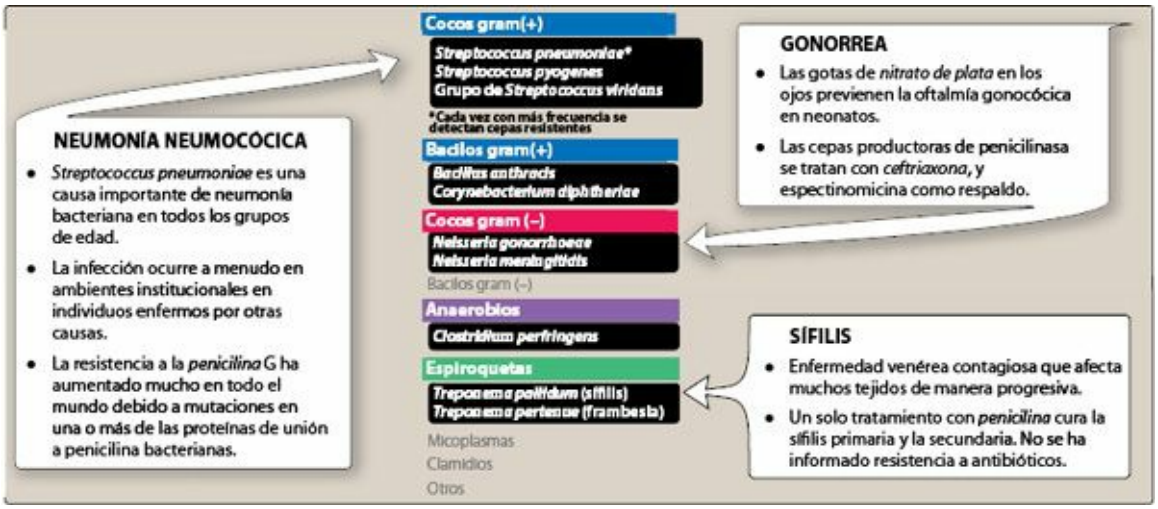


Figura 31.4
Aplicaciones terapéuticas típicas de la *penicilina G.*

3. **Penicilinas de espectro ampliado:** La *ampicilina* y la *amoxicilina* tienen un espectro

antibacteriano similar al de la *bencilpenicilina*, pero son más eficaces contra los bacilos Gram negativo. Se clasifican como penicilinas de espectro ampliado (fig. 31.5A). La *ampicilina* es el fármaco de elección para el bacilo Gram positivo *Listeria monocytogenes*. Estos fármacos también se utilizan mucho en el tratamiento de las infecciones respiratorias, y la *amoxicilina* se emplea profilácticamente en odontología para los pacientes con valvulopatías cardíacas que han de someterse a intervenciones amplias de cirugía oral. La resistencia a estos antibióticos constituye actualmente un problema clínico importante, debido a una inactivación por la penicilinasa mediada por los plásmidos. [Nota: *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae* son frecuentemente resistentes.] La formulación con un inhibidor de la β-lactamasa, como el *ácido clavulánico* o el *sulbactam*, protege a la *amoxicilina* o la *ampicilina*, respectivamente, frente a la hidrólisis enzimática, y extiende su espectro antibacteriano.

4. **Penicilinas antiseudomonas:** *Carbenicilina*, *ticarcilina* y *piperacilina* son penicilinas antiseudomonas con actividad contra *P. aeruginosa* (fig. 31.5B). La *piperacilina* es el más potente de estos antibióticos. Son eficaces contra muchos bacilos Gram negativo, pero no contra *Klebsiella*, debido a su penicilinasa intrínseca. La formulación de *ticarcilina* o *piperacilina* con *ácido clavulánico* o *tazobactam*, respectivamente, extiende el espectro antibacteriano de estos antibióticos a los microorganismos productores de penicilinasa. (En la figura 31.6 se ilustra la estabilidad de las penicilinas al ácido o a la acción de la penicilinasa.)

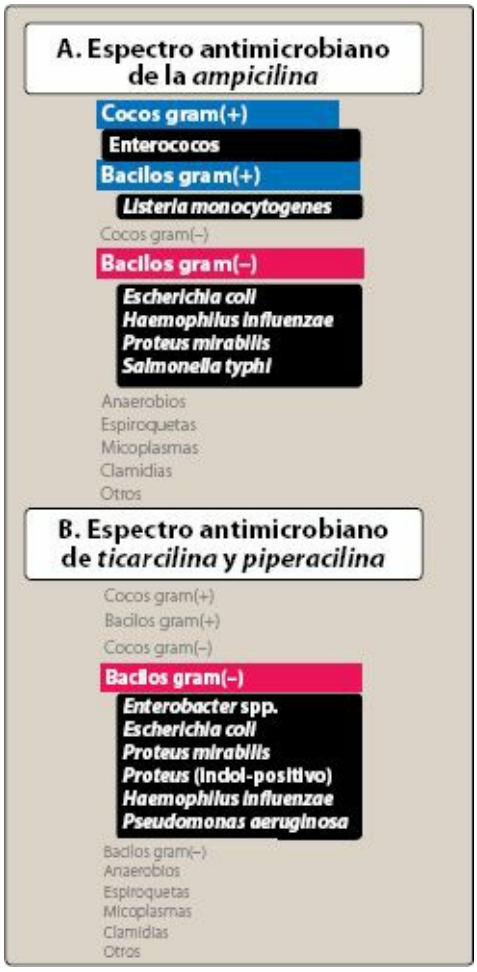


Figura 31.5
Actividad antimicrobiana de la *ampicilina* (**A**) y las penicilinas antiseudomonas (**B**).

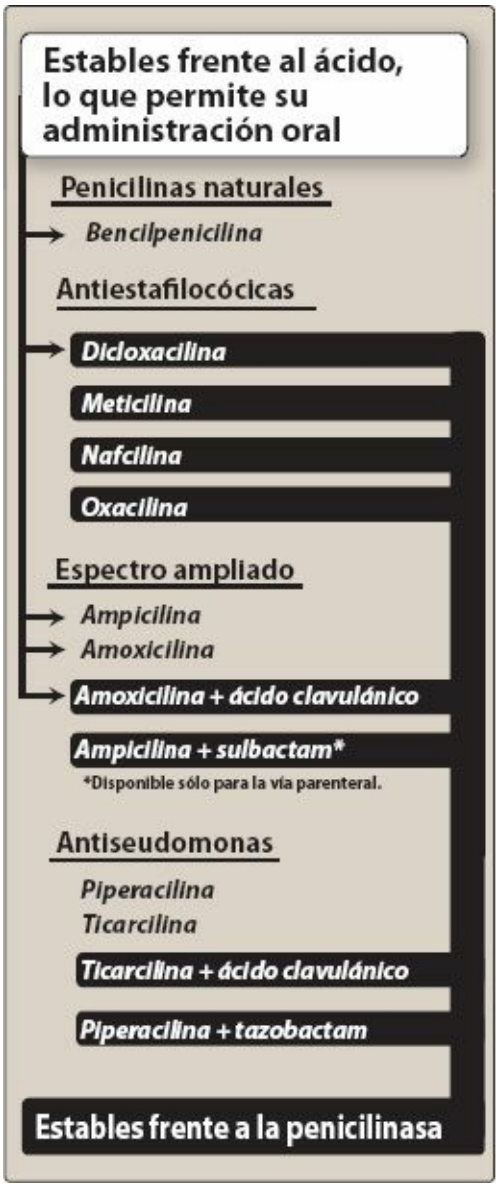


Figura 31.6
Estabilidad de las penicilinas frente al medio ácido o a la acción de la penicilinasa.

5. Penicilinas y aminoglucósidos: Los efectos antibacterianos de todos los antibióticos β-lactámicos son sinérgicos con los efectos de los aminoglucósidos. Los inhibidores de la síntesis de la pared celular alteran la permeabilidad de las células bacterianas, y por esta razón estos fármacos pueden facilitar la entrada de otros antibióticos (como los aminoglucósidos) que de otro modo no llegarían a los lugares diana intracelulares. El resultado puede ser el aumento de la actividad antibacteriana. [Nota: aunque la combinación de una penicilina con un aminoglucósido se utiliza clínicamente, estas clases de fármacos no deben mezclarse nunca en el mismo líquido de perfusión, pues durante el contacto prolongado los aminoglucósidos, cargados positivamente, forman un complejo inactivo con las penicilinas, cuya carga es negativa.]

C. Resistencia

Aquellos microorganismos cuya pared celular carece de peptidoglucano o es impermeable a estos fármacos presentan una resistencia natural a las penicilinas (p. ej., *Mycoplasma*). La resistencia adquirida a las penicilinas por transferencia de plásmidos se ha convertido en un importante problema clínico, pues un patógeno puede volverse resistente a varios antibióticos al mismo tiempo por adquisición de un plásmido que codifica la resistencia a múltiples fármacos. La multiplicación

de un microorganismo de esta clase aumenta la diseminación de los genes resistentes. Las bacterias pueden adquirir una o más de las propiedades que se describen a continuación mediante la incorporación de un plásmido de resistencia, propiedades que les permiten resistir la acción de los antibióticos β-lactámicos.

1. **Actividad de β-lactamasa:** Esta familia de enzimas hidroliza el enlace amida cíclico del anillo β-lactámico, con la consiguiente pérdida de actividad bactericida (v. fig. 31.2). Estas enzimas son la causa principal de la creciente problemática de la resistencia a las penicilinas. Las β-lactamasas son intrínsecas o, lo que es más frecuente, se adquieren por transferencia de plásmidos. Algunos de los antibióticos β-lactámicos son sustratos deficientes para las β-lactamasas y se resisten a la escisión, conservando así su actividad contra los microorganismos productores de β-lactamasa. [Nota: algunos patógenos pueden poseer β-lactamasas asociadas a los cromosomas, cuya acción puede ser inducida por los antibióticos β-lactámicos (p. ej., *cefoxitina*).] Los microorganismos Gram positivo secretan β-lactamasas al espacio extracelular, mientras que las bacterias Gram negativas confinan las enzimas al espacio periplasmático, entre las membranas interna y externa.

2. **Disminución de la permeabilidad del fármaco:** La disminución de la penetración del antibiótico a través de la membrana celular externa impide que alcance las PBP diana. La presencia de una bomba de salida también puede reducir la cantidad del fármaco en el interior de la célula.

3. **Alteración de las PBP:** Las PBP modificadas tienen menor afinidad por los antibióticos β-lactámicos, de modo que para lograr la inhibición del crecimiento bacteriano se requieren unas concentraciones del fármaco que son clínicamente inalcanzables. Este mecanismo puede explicar la resistencia de los SARM, aunque no explica la que poseen contra los antibióticos no β-lactámicos como la *eritromicina*, a cuya acción son también resistentes.

D. Farmacocinética

1. **Administración:** La vía de administración de un antibiótico β-lactámico está determinada por la estabilidad del fármaco en medio ácido y por la gravedad de la infección.

   a. **Vías de administración:** *Ticarcilina*, *carbenicilina*, *piperacilina* y las combinaciones de *ampicilina* con *sulbactam*, de *ticarcilina* con *ácido clavulánico* y de *piperacilina* con *tazobactam* se han de administrar por vía i.v. o i.m. La *fenoximetilpenicilina*, la *amoxicilina*, la *amoxicilina* combinada con *ácido clavulánico* y el éster indanilo de *carbenicilina* (para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario) se encuentran disponibles solamente en formulaciones orales. Otros fármacos son eficaces por las vías i.v., i.m. o v.o. (v. fig. 31.6).

   b. **Formas de depósito:** La *bencilpenicilina procaína* y la *bencilpenicilina benzatina* se administran por vía i.m. y actúan por liberación prolongada. Se absorben lentamente hacia la circulación y persisten a bajas concentraciones durante un largo período.

2. **Absorción:** La mayoría de las penicilinas se absorben de forma incompleta después de la administración oral y llegan al intestino en cantidades suficientes como para alterar la composición de la flora intestinal. Sin embargo, la amoxicilina se absorbe casi por completo y no es apropiada para el tratamiento de la enteritis por *Shigella* o *Salmonella*, pues no se alcanzan concentraciones terapéuticamente eficaces en las criptas intestinales. La absorción de todas las penicilinas resistentes a la penicilinasa disminuye en presencia de alimentos en el estómago, porque éstos hacen más lento el vaciado gástrico y los fármacos se destruyen en el medio ácido; deben administrarse, por lo tanto, de 30 a 60 min antes de las comidas, o 2 a 3 h después. Otras penicilinas se ven menos afectadas por los alimentos.

3. **Distribución:** Los antibióticos β-lactámicos se distribuyen bien por todo el organismo. Todas las penicilinas atraviesan la barrera placentaria, pero no se ha demostrado que ninguna tenga acción teratógena. Sin embargo, la penetración en ciertos lugares, como el tejido óseo o el líquido cefalorraquídeo (LCR) es insuficiente con fines terapéuticos, a menos que dichos lugares estén inflamados (figs. 31.7 y 31.8). [Nota: durante la fase aguda de la infección, las meninges inflamadas son más permeables a las penicilinas y se produce un aumento de la proporción entre las cantidades de fármaco en el sistema nervioso central y en el suero. A medida que disminuye la infección, se reduce la inflamación y se restablece la barrera a la permeabilidad.] Los niveles de *penicilina* en la próstata son insuficientes para ser eficaces en las infecciones de esta zona.

4. **Metabolismo:** El metabolismo de los antibióticos β-lactámicos por parte del huésped suele ser insignificante; no obstante, en los pacientes con alteración funcional renal se ha observado cierta metabolización de la *bencilpenicilina.*

5. **Excreción:** La vía principal de excreción es el sistema secretor (tubular) de ácidos orgánicos en el riñón, así como la filtración glomerular. En pacientes con la función renal alterada deben ajustarse las dosis. En efecto, la semivida de la *bencilpenicilina* puede aumentar desde un plazo normal de 30 min a 1 h, hasta un período de 10 h en los individuos con insuficiencia renal. El *probenecid* compite por la secreción tubular activa mediante el transportador de ácidos orgánicos y por este mecanismo inhibe la secreción de las penicilinas; por lo tanto, puede aumentar las concentraciones sanguíneas de las penicilinas. La *nafcilina* se elimina principalmente por vía biliar. [Nota: la vía biliar es también la preferente para las acilureido-penicilinas en los casos de insuficiencia renal.] Las penicilinas se excretan también a través de la leche.



Figura 31.7
Administración y destino de la *penicilina*.

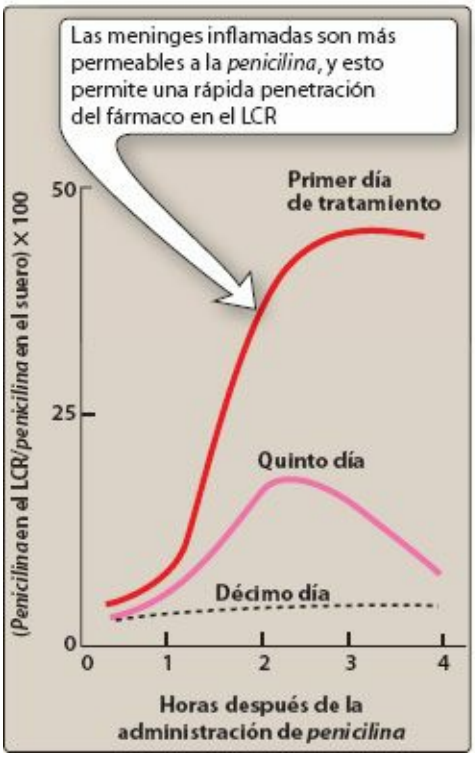


Figura 31.8
La penetración de la *penicilina* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aumenta durante la inflamación.

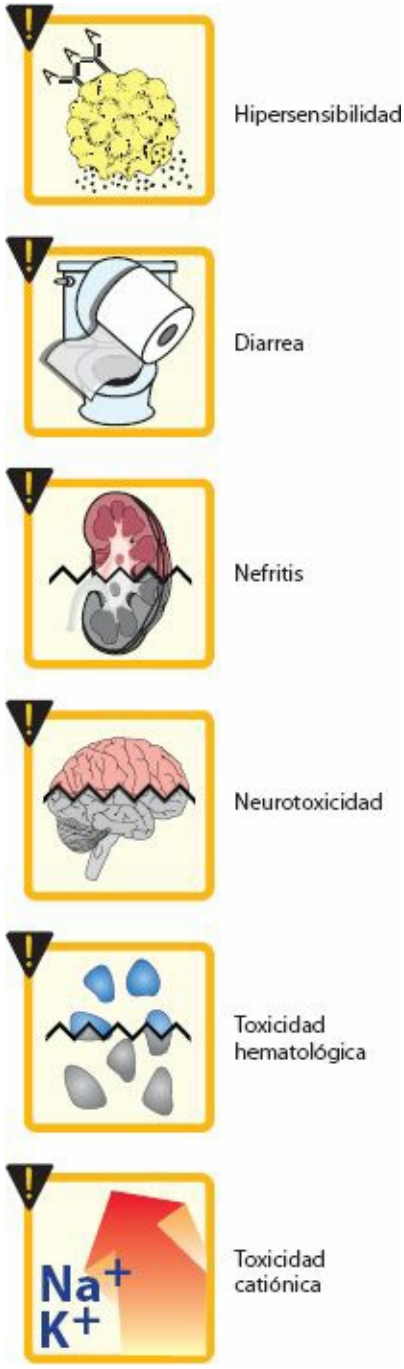


Figura 31.9
Resumen de los efectos adversos de la *penicilina*.

E. Reacciones adversas

Las penicilinas se cuentan entre los fármacos más inocuos, y no es necesario controlar sus concentraciones en sangre. Sin embargo, pueden aparecer las reacciones adversas que se describen a continuación (fig. 31.9).

1. **Hipersensibilidad:** Es el efecto adverso más importante de las penicilinas. El determinante antigénico mayor de hipersensibilidad a la penicilina es su metabolito, el ácido peniciloico, que reacciona con las proteínas y actúa como hapteno para causar una reacción inmunitaria. Aproximadamente el 5% de los pacientes presenta alguna clase de reacción, desde un exantema maculopapuloso (el exantema más frecuente en la hipersensibilidad a la *ampicilina*) hasta un angioedema (tumefacción importante de los labios, la lengua y el área peribucal) y anafilaxia. En los pacientes con mononucleosis tratados con *ampicilina*, la incidencia del exantema

maculopapuloso se acerca al 100%. Entre los antibióticos β-lactámicos se producen reacciones alérgicas cruzadas. Para determinar si el tratamiento es seguro al observar una alergia, es esencial conocer la gravedad de la historia del paciente respecto de la reacción anterior.

2. **Diarrea:** Este efecto, que se produce por alteración del equilibrio normal de los microorganismos intestinales, es un problema frecuente. Ocurre en mayor grado con los fármacos que se absorben de forma incompleta y tienen un espectro antibacteriano ampliado. Al igual que con otros antibióticos, puede aparecer colitis seudomembranosa.

3. **Nefritis:** Todas las penicilinas, pero especialmente la *meticilina*, pueden causar nefritis intersticial. [Nota: por esta razón ya no está autorizado el uso de la *meticilina*.]

4. **Neurotoxicidad:** Las penicilinas son irritantes para el tejido neuronal y pueden ocasionar convulsiones si se inyectan intratecalmente o se alcanzan concentraciones sanguíneas muy elevadas. El riesgo es mayor en los pacientes epilépticos. Cuando esté indicado, se debe ajustar la dosis para pacientes con disfunción renal para minimizar el riesgo de convulsiones.

5. **Toxicidad hematológica:** Las penicilinas antiseudomonas (*carbenicilina* y *ticarcilina*) y, en cierto grado, la *bencilpenicilina* se asocian a un descenso de la coagulación. Este efecto adverso constituye generalmente un problema en los pacientes predispuestos a las hemorragias (p. ej., en los urémicos) o en aquellos que reciben anticoagulantes. Pueden ocurrir citopenias, pero están asociados con más de 2 semanas de terapia. Otra acción tóxica es la eosinofilia.

6. **Toxicidad catiónica:** Las penicilinas suelen administrarse en forma de sal, sódica o potásica. Las grandes cantidades de sodio o potasio que acompañan a la penicilina pueden producir acciones tóxicas. El exceso de sodio puede provocar hipopotasemia, que se evita con el empleo del antibiótico más potente que permita reducir las dosis del fármaco y de los cationes acompañantes. El tratamiento con *penicilina G acuosa* implica una elevada carga de potasio, que debe tomarse en cuenta durante la vigilancia de los electrólitos. Lo mismo es válido para la *ticarcilina*, con carga elevada de sodio.

III. CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son antibióticos β-lactámicos que están estrechamente relacionados, estructural y funcionalmente, con las penicilinas. La mayoría de las cefalosporinas se producen semisintéticamente por adición química de cadenas laterales al ácido 7-aminocefalosporínico. Las cefalosporinas tienen el mismo mecanismo de acción que las penicilinas y pueden verse afectadas por los mismos mecanismos de resistencia que éstas. Sin embargo, tienden a ser más resistentes que las penicilinas frente a ciertas β-lactamasas.

A. Espectro antibacteriano

Las cefalosporinas se han dividido en agentes de primera, segunda, tercera y cuarta generación, según sus patrones de sensibilidad bacteriana y su resistencia a las β-lactamasas (fig. 31.10). [Nota: las cefalosporinas son ineficaces frente a los SARM, *L. monocytogenes*, *Clostridium difficile* y enterococos.]

1. **Primera generación:** Las cefalosporinas de primera generación actúan como sustitutos de la *bencilpenicilina*. Son resistentes a la penicilinasa estafilocócica y también presentan actividad frente a *Proteus mirabilis*, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (se ha sugerido el acrónimo PEcK).

2. **Segunda generación:** Las cefalosporinas de segunda generación presentan una mayor actividad frente a otros tres gram negativo: *H. influenzae*, *Enterobacter aerogenes* y algunas especies de

Neisseria, mientras que la actividad contra los microorganismos gram positivos es más débil (se ha sugerido el acrónimo HENPEcK para estas cefalosporinas de segunda generación de cobertura más amplia). La cobertura antimicrobiana de *cefotetán* y *cefoxitina* también incluye el anaerobio *Bacteroides fragilis*. Sin embargo, ni cefotetán ni cefoxitina son el tratamiento de elección debido a la creciente prevalencia de resistencia a ambos fármacos entre las cepas de *B. fragilis*.

3. **Tercera generación:** Estas cefalosporinas han asumido un papel importante en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Aunque son inferiores a las de primera generación en cuanto a su actividad frente a los cocos gram positivos, las cefalosporinas de tercera generación presentan una mayor actividad contra los bacilos gram negativo, incluidos todos los antedichos, y también contra la mayoría de microorganismos entéricos y *Serratia marcescens*. La *ceftriaxona* o la *cefotaxima* se han convertido en fármacos de elección en el tratamiento de la meningitis. La *ceftazidima* tiene actividad contra *P. aeruginosa*. Sin embargo, la resistencia va en aumento, y el uso apropiado debe evaluarse sobre una base caso por caso. Las cefalosporinas de tercera generación deben usarse con cautela, ya que se vinculan con «daño colateral», lo que en esencia significa la inducción y propagación de resistencia antimicrobiana. [Nota: el uso de fluoroquinolonas también conlleva daño colateral.]

4. **Cuarta generación:** La *cefepima* se clasifica como cefalosporina de cuarta generación y debe administrarse por vía parenteral. Posee un amplio espectro antibacteriano y es activa frente a estreptococos y estafilococos (pero sólo en los sensibles a la *meticilina*). También es eficaz contra microorganismos aerobios gram negativo, como *Enterobacter, E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis* y *P. aeruginosa.* Al seleccionar un antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*, los clínicos deben remitirse a sus antibiogramas (pruebas de laboratorio sobre la sensibilidad de una cepa bacteriana aislada a diferentes antibióticos) locales.



Figura 31.10
Resumen de las aplicaciones terapéuticas de las cefalosporinas.

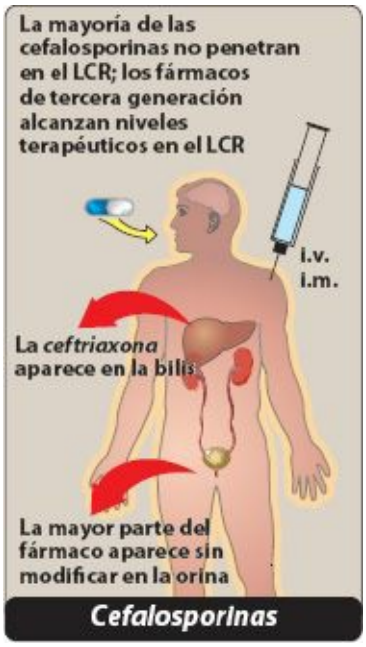


Figura 31.11
Administración y destino de las cefalosporinas.

B. Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana son esencialmente los mismos que los descritos para las penicilinas. [Nota: aunque no son susceptibles a la hidrólisis por la penicilinasa estafilocócica, las cefalosporinas pueden ser sensibles a las β-lactamasas de espectro ampliado.]

C. Farmacocinética

1. Administración: Muchas cefalosporinas deben administrarse por vía i.v. o i.m. (fig. 31.11) debido a su escasa absorción por v.o. Las excepciones a esta norma se exponen en la figura 31.12.

2. Distribución: Todas las cefalosporinas se distribuyen muy bien por los líquidos del organismo. Sin embargo, las concentraciones terapéuticas adecuadas en el LCR, independientemente de la inflamación, sólo se alcanzan con las cefalosporinas de tercera generación. Por ejemplo, la *ceftriaxona* o la *cefotaxima* son eficaces en el tratamiento de la meningitis neonatal e infantil producida por *H. influenzae*. La *cefazolina* se aplica en una dosis profiláctica única antes de la cirugía, por su semivida de 1,8 h y su actividad frente a *S. aureus* productor de penicilinasa. Si la intervención dura más de 3 h puede ser necesario administrar dosis adicionales intraoperatorias. La *cefazolina* es eficaz en la mayoría de procedimientos quirúrgicos, incluida la cirugía ortopédica, por su capacidad de penetración intraósea. Todas las cefalosporinas atraviesan la placenta.

3. Destino: La biotransformación de las cefalosporinas en el huésped no tiene importancia clínica. La eliminación se produce por secreción tubular y/o filtración glomerular (v. fig. 31.11). Hay que ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal grave para evitar la acumulación y los efectos tóxicos. La *ceftriaxona* se excreta a través de la bilis hacia las heces. Por lo tanto, se emplea con frecuencia en los pacientes con insuficiencia renal.

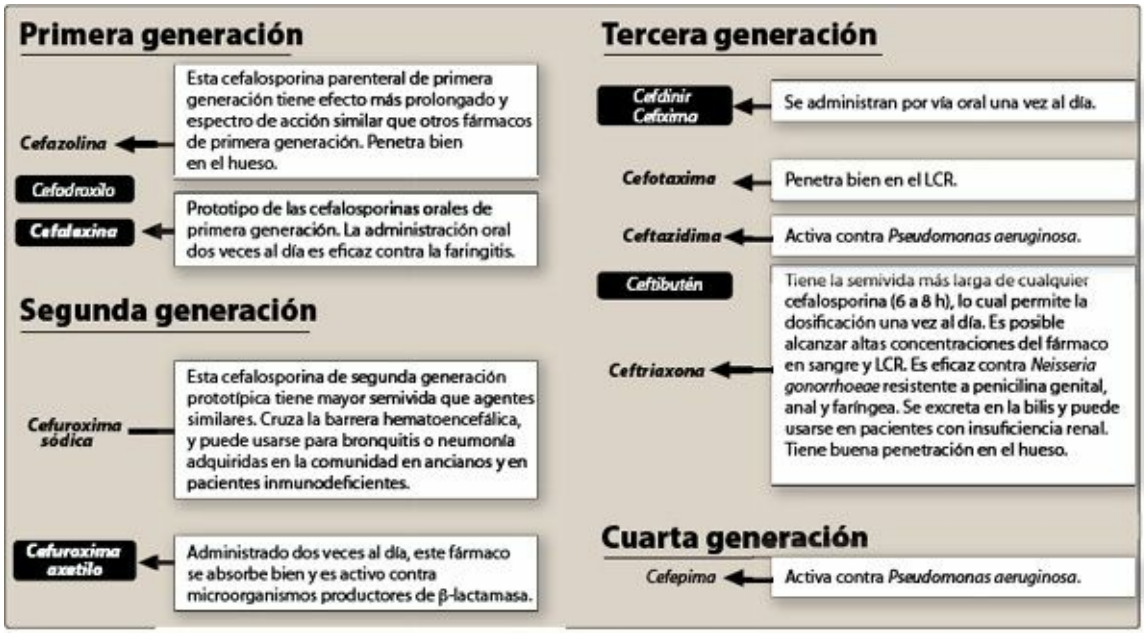


Figura 31.12
Características de algunas cefalosporinas clínicamente útiles. [Nota: los fármacos que pueden administrarse por v.o. se muestran en tipo inverso. Los fármacos de mayor utilidad se destacan en **negrita**.] LCR, líquido cefalorraquídeo.

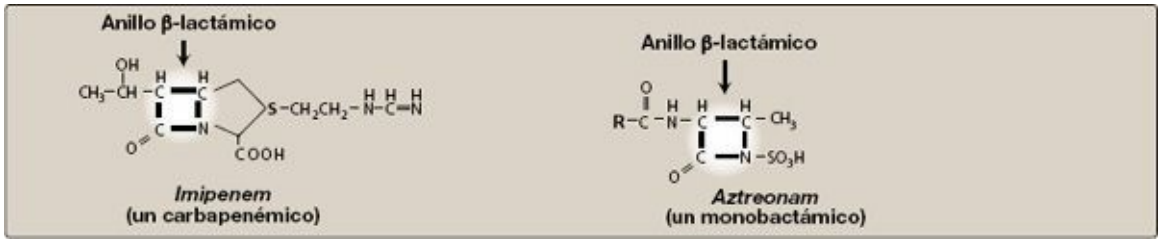


Figura 31.13
Características estructurales del *imipenem* y el *aztreonam.*

D. Efectos adversos

Las cefalosporinas producen diversos efectos adversos, algunos de los cuales son peculiares de determinados fármacos de este grupo.

1. **Manifestaciones alérgicas:** Los pacientes que han presentado una reacción anafiláctica frente a las penicilinas no deben recibir cefalosporinas; hay que evitarlas o utilizarlas con precaución en los individuos alérgicos a las penicilinas (cerca del 5-15% presenta sensibilidad cruzada). En cambio, la incidencia de reacciones alérgicas a las cefalosporinas es del 1-2% en los pacientes sin historia de alergia a las penicilinas.

IV. OTROS ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS

A. Carbapenémicos

Los carbapenémicos son antibióticos β-lactámicos sintéticos cuya estructura difiere de la de las penicilinas en el átomo de azufre del anillo de tiazolidina (v. fig. 31.2), que ha sido externalizado y sustituido por un átomo de carbono (fig. 31.13). El *imipenem,* el *meropenem* y el *ertapenem* son los únicos fármacos de este grupo disponibles en la actualidad. El *imipenem* se combina con *cilastatina* para protegerlo frente al metabolismo por la dehidropeptidasa renal.

1. **Espectro antibacteriano:** *Imipenem/cilastatina* y *meropenem* son los preparados antibióticos β-lactámicos de más amplio espectro disponibles actualmente (fig. 31.14). El *imipenem* resiste la hidrólisis de la mayoría de β-lactamasas, pero no de las metalo-β-lactamasas; es útil para el tratamiento empírico o provisional y activo frente a los microorganismos gram positivos y gram negativo productores de penicilinasa, anaerobios y *P. aeruginosa* (aunque otras cepas de seudomonas son resistentes y se ha descrito la aparición de cepas resistentes de *P. aeruginosa* en el curso del tratamiento). El *meropenem* presenta una actividad antibacteriana similar a la del *imipenem*. Dado que la mayoría de las cepas son resistentes, el *ertapenem* no es una alternativa a la cobertura frente a *P. aeruginosa*.

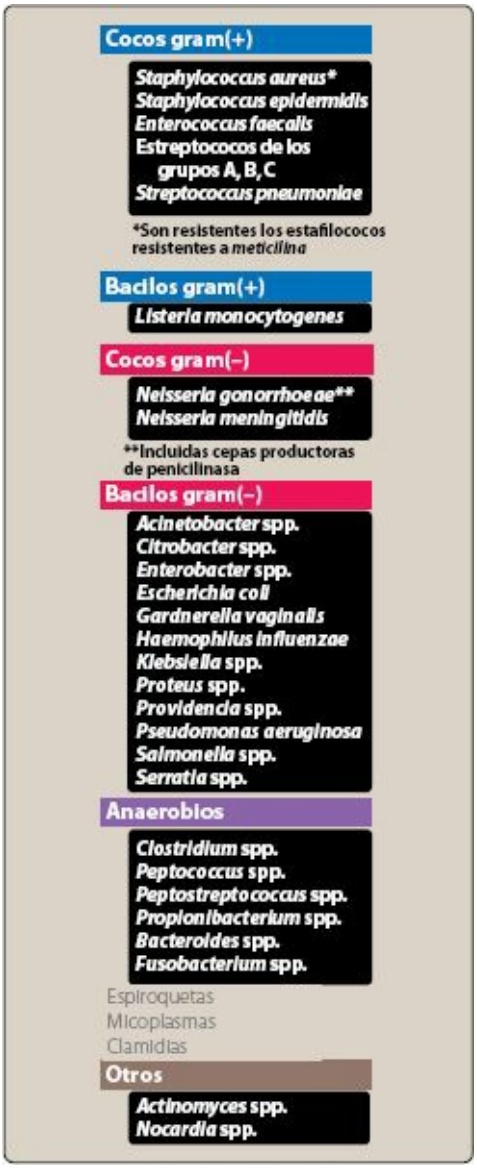


Figura 31.14
Espectro antibacteriano del *imipenem*.

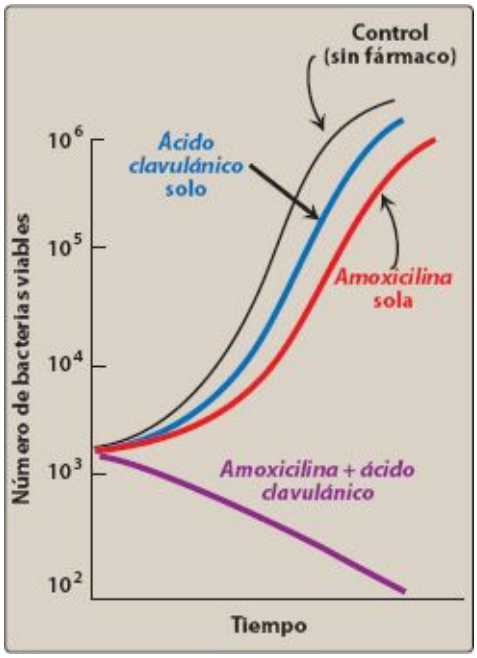


Figura 31.15
Crecimiento *in vitro* de *Escherichia coli* en presencia de *amoxicilina*, con o sin *ácido clavulánico*.

2. Farmacocinética: *Imipenem* y *meropenem* se administran por vía i.v. y penetran bien en los tejidos y líquidos corporales, incluido el LCR cuando hay inflamación meníngea. Se excretan por filtración glomerular. El *imipenem* es escindido por una dehidropeptidasa que se encuentra en el borde en cepillo del túbulo proximal renal. Esta enzima forma un metabolito inactivo que puede ser nefrotóxico. La combinación de *imipenem* con *cilastatina* protege el fármaco original y, por lo tanto, evita la formación del metabolito tóxico; esto hace posible la utilización del fármaco en el tratamiento de las infecciones urinarias. El *meropenem* no se metaboliza. El *ertapenem* puede administrarse por vía i.v. o i.m. [Nota: en los pacientes con insuficiencia renal deben ajustarse las dosis de estos fármacos.]

3. Efectos adversos: La combinación *imipenem/cilastatina* puede provocar náuseas, vómitos y diarrea. La eosinofilia y la neutropenia son menos frecuentes que con el resto de β-lactámicos. Los niveles elevados de *imipenem* pueden producir convulsiones, mientras que la incidencia de este efecto adverso es menor con el *meropenem*. En la realización de estudios con animales, el *doripenem* no ha demostrado ningún potencial para causar convulsiones.

B. Monobactámicos

La peculiaridad de los monobactámicos, que también alteran la síntesis de la pared bacteriana, es que el anillo β-lactámico no está fusionado con otro anillo (v. fig. 31.13). El *aztreonam*, único monobactámico disponible, posee una actividad antibacteriana dirigida principalmente contra las enterobacteriáceas, pero también frente a bacilos aerobios gram negativo, incluida *P. aeruginosa*. Carece de acción contra microorganismos gram positivos y anaerobios. Este reducido espectro antibacteriano impide su uso exclusivo en el tratamiento provisional (v. pág. 370). El *aztreonam* es resistente a la acción de las β-lactamasas. Se administra por vía i.v. o i.m. y se excreta por la orina; puede acumularse en los pacientes con insuficiencia renal. El *aztreonam* es relativamente atóxico, aunque puede producir flebitis, exantemas cutáneos y, ocasionalmente, alteración de las pruebas funcionales hepáticas. Posee un bajo potencial inmunógeno y muestra una escasa reactividad cruzada con los anticuerpos inducidos por otros β-lactámicos. Puede ser, por todo lo dicho, una alternativa inocua para los pacientes alérgicos a las penicilinas y/o a las cefalosporinas.

V. INHIBIDORES DE LA β-LACTAMASA

La hidrólisis del anillo β-lactámico, ya sea por escisión enzimática por una β-lactamasa o por el ácido, destruye la actividad antibacteriana de los antibióticos β-lactámicos. Los inhibidores de la β-lactamasa, como el *ácido clavulánico,* el *sulbactam* y el *tazobactam,* contienen un anillo β-lactámico pero carecen de actividad antibacteriana significativa por sí mismos. En cambio, se unen a las β-lactamasas y las inactivan, protegiendo así a los antibióticos que normalmente son sustratos de estas enzimas. Los inhibidores de la β-lactamasa se formulan en combinación con antibióticos sensibles a la β-lactamasa. Por ejemplo, en la figura 31.15 se ilustra el efecto del *ácido clavulánico* y la *amoxicilina* sobre el crecimiento de *E. coli* productor de β-lactamasa. [Nota: el *ácido clavulánico* por sí solo casi no presenta actividad antibacteriana.]

VI. VANCOMICINA

La *vancomicina* es un glucopéptido tricíclico que ha adquirido una creciente importancia por su eficacia frente a múltiples microorganismos resistentes a los fármacos, como los SARM y los enterococos. En la actualidad existen problemas por la aparición de resistencia a la *vancomicina* entre estos microorganismos. [Nota: la *bacitracina* es una mezcla de polipéptidos que también inhibe la síntesis de la pared bacteriana. Es activa frente a una amplia variedad de gram positivos, pero su uso está limitado a la aplicación tópica a causa de su potencial nefrotóxico con el empleo sistémico.]

A. Mecanismo de acción

La *vancomicina* inhibe la síntesis de los fosfolípidos componentes de la pared celular bacteriana, así como la polimerización del peptidoglucano mediante unión del pentapéptido precursor a la cadena lateral D-Ala-D-Ala, unión que evita el paso de transglucosilación en la polimerización del peptidoglucano. Todo ello debilita la pared celular y lesiona la membrana celular subyacente.

B. Espectro antibacteriano

La *vancomicina* es eficaz principalmente contra los microorganismos gram positivos (fig. 31.16). Puede salvar la vida de los pacientes que sufren infecciones por SARM, *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina (SERM) o enterococos. Ante la aparición de cepas resistentes, es importante evitar el aumento de bacterias resistentes a *vancomicina* (p. ej., *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*) limitando el uso de este fármaco al tratamiento de las infecciones graves causadas por microorganismos gram positivos resistentes, o a los pacientes con infecciones por gram positivos con una alergia grave a los fármacos β-lactámicos. La *vancomicina* oral está limitada al tratamiento de la colitis por *C. difficile* o estafilococos asociada al uso de antibióticos y potencialmente letal. La *vancomicina* se utiliza en individuos con prótesis valvulares cardíacas y en los pacientes a quienes se implanta dispositivos protésicos. [Nota: esto último es de particular interés para los hospitales con problemas debidos a SARM o SERM. La vancomicina actúa de modo sinérgico con los aminoglucósidos, y esta combinación puede usarse en el tratamiento de la endocarditis enterocócica. La *daptomicina,* un antibiótico lipopeptídico cíclico, y dos inhibidores de la síntesis de proteínas, la combinación *quinupristina/dalfopristina* y la *linezolida,* están disponibles actualmente contra los patógenos resistentes a *vancomicina*.]

C. Resistencia

La resistencia a la *vancomicina* puede deberse a cambios en la permeabilidad al fármaco mediados por los plásmidos o a una reducción de la unión de la *vancomicina* con las moléculas del receptor. [Nota: un ejemplo de esto último se halla en el reemplazamiento de un D-Ala por un D-lactato en

los microorganismos resistentes.]

D. Farmacocinética

La infusión i.v. lenta (60-90 min) se emplea para el tratamiento o la profilaxis de las infecciones sistémicas. Como la *vancomicina* no se absorbe tras la administración oral, esta vía se emplea sólo para el tratamiento de la colitis por *C. difficile* inducida por antibióticos, en los casos en que ha fracasado el *metronidazol*. La inflamación permite que el fármaco penetre en las meninges. Sin embargo, a menudo es necesario combinar la *vancomicina* con otros antibióticos, como la *ceftriaxona*, para obtener efectos sinérgicos en el tratamiento de la meningitis. El metabolismo del fármaco es mínimo, y el 90-100% se excreta por filtración glomerular (fig. 31.17). [Nota: en la insuficiencia renal deben ajustarse las dosis, pues de lo contrario se acumula el fármaco. La semivida normal es de 6 a 10 h, en comparación con las más de 200 h en caso de enfermedad renal en fase avanzada.]



Figura 31.16
Espectro antimicrobiano de la *vancomicina*.

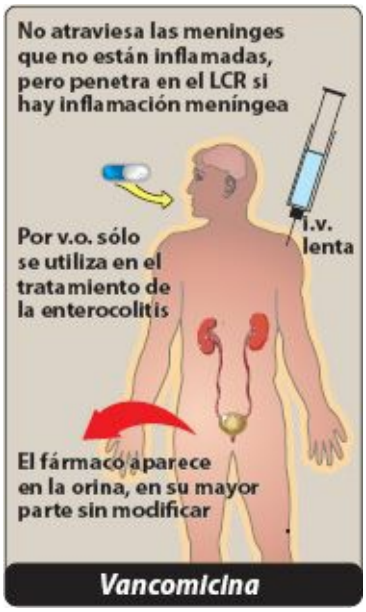


Figura 31.17
Administración y destino de la *vancomicina*.



Figura 31.18
Algunos efectos adversos frecuentes de la *vancomicina*.



Figura 31.19
Espectro antimicrobiano de la *daptomicina.*
SARM. *S. aureus* resistente a *meticilina.*
SASM. *S. aureus* susceptible a *meticilina.*

E. Efectos adversos

Los efectos adversos de la *vancomicina* son un problema importante y consisten en fiebre,

escalofríos y/o flebitis en el lugar de la infusión. Si el ritmo de la infusión es rápido, se produce enrojecimiento («síndrome del hombre rojo») y choque por liberación de histamina. En caso de reacción infusional hay que reducir la velocidad de administración para que dure unas 2 h, o bien aumentar el volumen de dilución o pretratar con un antihistamínico 1 h antes de la infusión. Además, las reacciones pueden tratarse con antihistamínicos y esteroides (fig. 31.18). Esta reacción no es una alergia, y los clínicos deben tener cautela de no confundirla con verdadera hipersensibilidad. En pacientes con insuficiencia renal y acumulación del fármaco se han producido pérdidas auditivas, proporcionales a las dosis. La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son más frecuentes cuando se administra la *vancomicina* con otro fármaco (p. ej., un aminoglucósido) que pueda producir también estos efectos.

VII. DAPTOMICINA

La *daptomicina* es un antibiótico lipopeptídico cíclico que constituye una alternativa al empleo de otros agentes, como la *linezolida* y la combinación *quinupristina/dalfopristina,* para el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos gram positivos resistentes, incluidos los SARM y enterococos resistentes a vancomicina (ERV).

A. Mecanismo de acción

Al unirse con la membrana citoplasmática bacteriana, la *daptomicina* induce una rápida despolarización de dicha membrana, alterando múltiples aspectos funcionales de la misma e inhibiendo la síntesis intracelular de ADN, ARN y proteínas. La *daptomicina* es bactericida, y la destrucción bacteriana es dependiente de la concentración.

B. Espectro antibacteriano

El espectro de actividad de la *daptomicina* está limitado a los microorganismos gram positivos, y esto incluye a *S. aureus* resistente a penicilina, *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Corynebacterium jeikeium, E. faecalis* y *E. faecium* (incluido ERV). La *daptomicina* está indicada para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y anejos y la bacteriemia por *S. aureus,* incluidos los pacientes con endocarditis infecciosa del corazón derecho. No se ha demostrado que la *daptomicina* sea eficaz en la endocarditis del corazón izquierdo. Además, la *daptomicina* se inactiva por la acción de los factores tensioactivos pulmonares, y por esta razón no está indicada en el tratamiento de la neumonía.

C. Farmacocinética

La *daptomicina* está unida en un 90-95% a las proteínas y no se metaboliza en el hígado; sin embargo, en los pacientes con afectación renal deben ajustarse las dosis (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min). En las infecciones de la piel y los tejidos blandos, se administra una infusión de 4 mg/kg/día i.v. durante 30 min.

D. Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes observados en los ensayos clínicos consisten en estreñimiento, náuseas, cefalea e insomnio. Pueden aumentar las cifras de transaminasas hepáticas y de creatín-fosfocinasas, razón por la que es aconsejable realizar controles semanales mientras el paciente está recibiendo *daptomicina.* Aunque no se han descrito interacciones clínicamente significativas, es recomendable suspender transitoriamente la administración de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) mientras el paciente recibe *daptomicina,* debido a la posible toxicidad muscular aditiva.

VIII. TELAVANCINA

La *telavancina* es un antibiótico *lipoglucopéptido* semisintético que constituye un derivado sintético de la *vancomicina*. Es una alternativa a *vancomicina*, *daptomicina*, *linezolida* y *quinupristina/dalfopristina* para tratar infecciones cutáneas y de la estructura cutánea complicadas producidas por microorganismos gram positivos resistentes, incluido SARM.

A. Mecanismo de acción

Como la *vancomicina*, la *telavancina* inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. A diferencia de la *vancomicina*, la *telavancina* exhibe un mecanismo de acción adicional similar al de la *daptomicina*, que implica alteración de la membrana celular bacteriana debida a la presencia de un componente de la cadena lateral lipófila.

B. Espectro antibacteriano

La *telavancina* es bactericida contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, el grupo de *Streptococcus angiosus* y cepas de *Enterococcus faecalis* susceptibles a vancomicina. Aunque la *telavancina* es una alternativa a la *vancomicina*, no hay pruebas de que sea más eficaz. No se sabe que la *telavancina* sea eficaz contra *E. faecium* o ERV.

C. Farmacocinética

No se sabe si la *telavancina* experimenta metabolismo hepático, pero tiene semivida de 7 a 9 h. Se administra a razón de 10 mg/kg en una infusión de 60 min cada 24 h (fig. 31.20). En pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 50 ml/min, la dosis se reduce a 7.5 mg/kg cada 24 h. En pacientes con depuración de creatinina de 10 a 29 ml/min, la dosis recomendada es de 10 mg/kg con intervalo de 48 h. Por tanto, el funcionamiento renal debe vigilarse durante el tratamiento, pero no es necesario vigilar la concentración sérica de *telavancina*.

D. Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes informadas con la *telavancina* han incluido perversiones del sentido del gusto, náuseas, vómito, insomnio y orina espumosa (fig. 31.21). No se recomienda durante el embarazo, debido a resultados adversos del desarrollo observados en animales. En Estados Unidos el empaque tiene un recuadro en el que se advierte a las mujeres en edad reproductiva que se realicen una prueba de embarazo antes de usar el medicamento. Dado que la *telavancina* podría prolongar el intervalo QTc, debe evitarse su uso en pacientes con el antecedente de prolongación de dicho intervalo, insuficiencia cardíaca descompensada, hipertrofia grave del ventrículo izquierdo o uso de otros fármacos que podrían prolongar el intervalo QTc. La *telavancina* también podría interferir en pruebas usadas para vigilar la coagulación (TP/RNI, TTPa, TCA, pruebas de la coagulación basadas en el factor Xa). Así, las muestras sanguíneas para vigilar la coagulación deben tomarse lo más cerca posible de la siguiente dosis de *telavancina*.

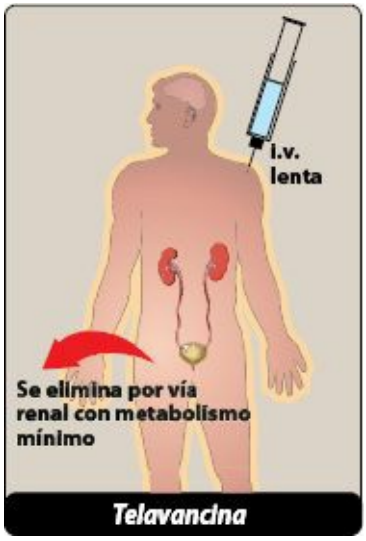


Figura 31.20
Administración y destino de la *telavancina*.



Figura 31.21
Precauciones y efectos adversos de la *telavancina*.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

31.1 Un anciano diabético ingresa en el hospital con neumonía. En la tinción del esputo se observa un bacilo gramnegativo y se inicia un tratamiento con ampicilina i.v. Al cabo de 2 días, el paciente no mejora y el laboratorio informa que se trata de *H. influenzae* productor de β-lactamasa. ¿Qué tratamiento está indicado?

A. Continuar con la ampicilina i.v.

B. Cambiar a cefoataxima i.v.

C. Cambiar a vancomicina oral.

D. Añadir gentamicina al tratamiento con ampicilina.

Respuesta correcta = B. La cefotaxima, una cefalosporina de tercera generación, no es susceptible a la hidrólisis por la β-lactamasa, es bactericida y presenta escasos efectos adversos. No es apropiado continuar con la ampicilina, pues el germen es resistente. La vancomicina se utiliza en el tratamiento de las infecciones graves producidas por microorganismos gram positivos resistentes a la β-lactamasa (*H. influenzae* es gramnegativo). Aunque la gentamicina posee cierta actividad frente a *H. influenzae*, también tiene efectos adversos, como nefrotoxicidad, que podrían ser perjudiciales para el paciente.

31.2 Un hombre de 70 años, alcohólico y con una higiene dental deficiente, ha de someterse a extracciones dentarias para aplicar prótesis. El paciente sufre una estenosis mitral con ligera insuficiencia cardíaca y recibe captoprilo, digoxina y furosemida. Con estos antecedentes, el odontólogo decide efectuar un tratamiento antibiótico profiláctico antes de las extracciones. ¿Cuál es el fármaco que debe prescribir?

A. Vancomicina.
B. Amoxicilina.
C. Tetraciclina.
D. Cotrimoxazol.
E. Imipenem.

Respuesta correcta = B. Las extracciones dentarias múltiples pueden producir bacteriemia, y la estenosis mitral con insuficiencia cardíaca se asocia al riesgo de que aparezca una endocarditis. En estas circunstancias, las normas actuales de la *American Heart Association* indican la administración de amoxicilina (2 g 1 h antes del procedimiento). Actualmente, la vancomicina no es una alternativa como pauta profiláctica para los procedimientos dentales. En los pacientes alérgicos a la penicilina se pueden emplear cefalexina, cefadroxilo, clindamicina, claritromicina o azitromicina con fines profilácticos para la cirugía dental. El imipenem tampoco es apropiado, debido a que su espectro es demasiado amplio y sólo está disponible para la administración i.v.

31.3 Un paciente con artrosis ha de recibir una prótesis de cadera. Para evitar complicaciones infecciosas posoperatorias, el cirujano prescribe un antibiótico antes de la intervención. En el hospital existe un problema importante con el SARM. ¿Cuál de los siguientes antibióticos debe elegir el cirujano?

A. Ampicilina.
B. Imipenem/cilastatina.
C. Gentamicina/piperacilina.
D. Vancomicina.
E. Cefazolina.

Respuesta correcta = D. El único antibiótico de la lista que es eficaz contra el SARM es la vancomicina.

31.4 Un varón de 25 años presenta disuria de 3 días de evolución, con exudado uretral purulento, después de pasar unas vacaciones en la costa este. Se le diagnostica una gonococia. ¿Cuál es el tratamiento apropiado?

A. Ceftriaxona i.m.
B. Bencilpenicilina i.m.
C. Gentamicina i.m.
D. Piperacilina/tazobactam i.v.
E. Vancomicina i.v

Respuesta correcta = A. La mayoría de las infecciones gonocócicas son resistentes actualmente a la penicilina, el fármaco que había sido el de elección. El resto de antibióticos es inapropiado.

Inhibidores de la síntesis de proteínas 32

I. GENERALIDADES

Ciertos antibióticos ejercen sus efectos antibacterianos contra el ribosoma bacteriano, cuyos componentes difieren estructuralmente de los del ribosoma citoplasmático de los mamíferos. En general, el ribosoma bacteriano es más pequeño (70S) que el de los mamíferos (80S) y está compuesto por subunidades de 50S y 30S (en comparación con 60S y 40S). El ribosoma mitocondrial de los mamíferos, en cambio, sí se asemeja más estrechamente al ribosoma bacteriano. Así pues, aunque los fármacos que interactúan con el blanco bacteriano suelen dejar indemnes las células del huésped, concentraciones elevadas de fármacos como el *cloranfenicol* o las tetraciclinas pueden producir efectos tóxicos por interacción con los ribosomas mitocondriales del huésped. En la figura 32.1 se enumeran los fármacos que se mencionan en el presente capítulo.

II. TETRACICLINAS

Las tetraciclinas son un grupo de compuestos estrechamente relacionados que, como su nombre indica, poseen cuatro anillos fusionados con un sistema de dobles enlaces conjugados. Las diversas sustituciones en estos anillos explican las diferencias en la farmacocinética de cada fármaco, que se asocian a pequeñas diferencias en su eficacia clínica.

A. Mecanismo de acción

La entrada de estos fármacos en los microorganismos susceptibles se produce por difusión pasiva y por un mecanismo de transporte de proteínas dependiente de energía, mecanismo que es exclusivo de la membrana citoplasmática interna bacteriana. Las cepas no resistentes concentran las tetraciclinas en el interior de la célula, donde el fármaco se une reversible-mente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y bloquea el acceso del grupo amino acilo-ARNt al complejo ARN-ribosoma en el lugar aceptor. Este mecanismo inhibe la síntesis de proteínas en la bacteria (fig. 32.2).

B. Espectro antibacteriano

En su calidad de antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro, las tetraciclinas son eficaces frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas y a microorganismos distintos de las bacterias. Las tetraciclinas son los fármacos de elección para las infecciones que se muestran en la figura 32.3.

C. Resistencia

La amplia resistencia existente a las tetraciclinas limita su uso clínico. La resistencia natural más frecuente, o factor «R», confiere al microorganismo una incapacidad para acumular el fármaco, que se concreta en un flujo activo de salida del fármaco dependiente de Mg^{++}, mediado por la proteína de resistencia TetA codificada por los plásmidos. Otros mecanismos menos importantes de resistencia bacteriana a las tetraciclinas incluyen la inactivación enzimática del fármaco y la producción de proteínas bacterianas que impiden la unión de las tetraciclinas al ribosoma. Cualquier microorganismo que sea resistente a una tetraciclina lo es a todas. La mayoría de los estafilococos productores de penicilinasa son actualmente resistentes a las tetraciclinas.

TETRACICLINAS

Demeclociclina DECLOMYCIN
Doxiciclina VIBRAMYCIN
Minociclina MINOCIN
Tetraciclina SUMYCIN

GLICILCICLINAS

Tigeciclina TYGACIL

AMINOGLUCÓSIDOS

Amikacina AMIKIN, OTROS
Estreptomicina STREPTOMYCIN
Gentamicina GARAMYCIN
Neomicina NEO-FRADIN
Tobramicina TOBREX

MACRÓLIDOS/ CETÓLIDOS

Azitromicina ZITHROMAX
Claritromicina BIAXIN
Eritromicina E-MYCIN
Telitromicina KETEK

OTROS

Cloranfenicol CHLOROMYCETIN
Clindamicina CLEOCIN
Linezolida ZYVOX
Quinupristina/Dalfopristina SYNERCID

Figura 32.1
Resumen de los inhibidores de la síntesis de proteínas.

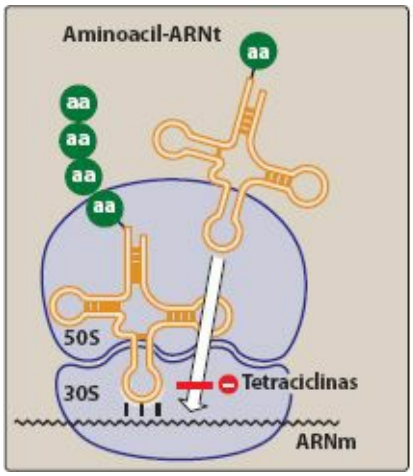


Figura 32.2
Las tetraciclinas se unen a la subunidad ribosómica 30S, impidiendo así la unión del aminoacil-ARNt al ribosoma. aa, aminoácido.

D. Farmacocinética

1. Absorción: Todas las tetraciclinas se absorben adecuada pero incompletamente por v.o. (fig. 32.4). Sin embargo, si se toman estos fármacos con alimentos lácteos se forman quelatos no absorbibles de las tetraciclinas con los iones de calcio y disminuye la absorción de éstas. También se forman quelatos no absorbibles con otros cationes divalentes y trivalentes (p. ej., los que se hallan en los antiácidos con magnesio y aluminio y en los preparados con hierro). [Nota: esto puede ser un problema si el paciente se automedica con antiácidos para las molestias gástricas causadas por la ingestión de tetraciclinas (fig. 32.5).] La *doxiciclina* y la *minociclina* se absorben casi totalmente

tras su administración oral. En la actualidad, la *doxiciclina* es la tetraciclina de elección para la administración parenteral.

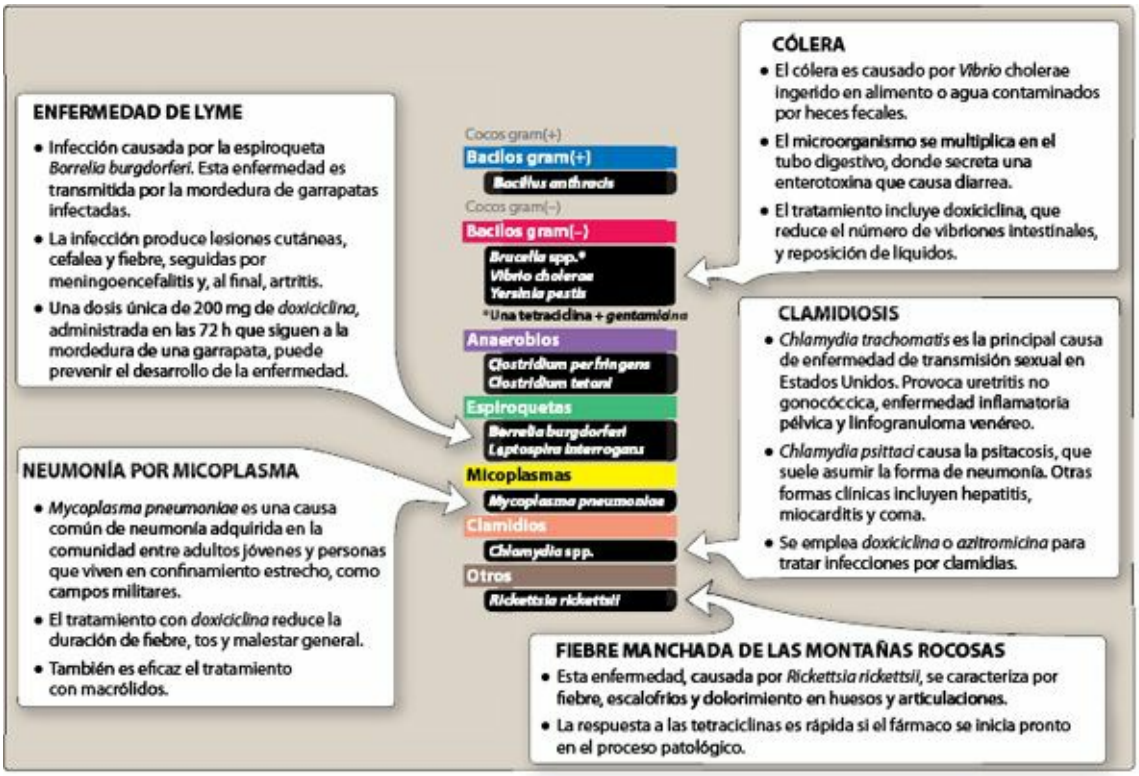


Figura 32.3
Aplicaciones terapéuticas típicas de las tetraciclinas.

2. Distribución: Las tetraciclinas se concentran en el hígado, el riñón, el bazo y la piel, y se unen a los tejidos que se calcifican (p. ej., los dientes y los huesos) o a los tumores con alto contenido de calcio (p. ej., el carcinoma gástrico). La penetración es suficiente en la mayoría de los líquidos corporales. Aunque todas las tetraciclinas penetran en el líquido cefalorraquídeo (LCR), su concentración en éste es insuficiente para tener eficacia terapéutica, a excepción de la *minociclina*, que penetra en el cerebro en ausencia de inflamación y también aparece en las lágrimas y en la saliva. Aunque es útil para erradicar el estado de portador de meningococos, la *minociclina* no es eficaz en las infecciones del sistema nervioso central. Todas las tetraciclinas atraviesan la barrera placentaria y se concentran en los huesos y dientes del feto.

3. Destino: Todas las tetraciclinas se concentran en el hígado, donde se metabolizan parcialmente y se conjugan para formar glucurónidos solubles. El fármaco original y/o sus metabolitos son secretados a la bilis. La mayoría de las tetraciclinas se reabsorben en el intestino a través de la circulación enterohepática y llegan a la orina por filtración glomerular. La obstrucción de los conductos biliares y la disfunción hepática o renal pueden alargar sus semividas. A diferencia de otras tetraciclinas, la *doxiciclina* se utiliza para tratar las infecciones en pacientes con insuficiencia renal porque se excreta preferentemente a través de la bilis a las heces. [Nota: las tetraciclinas también se excretan a través de la leche.]

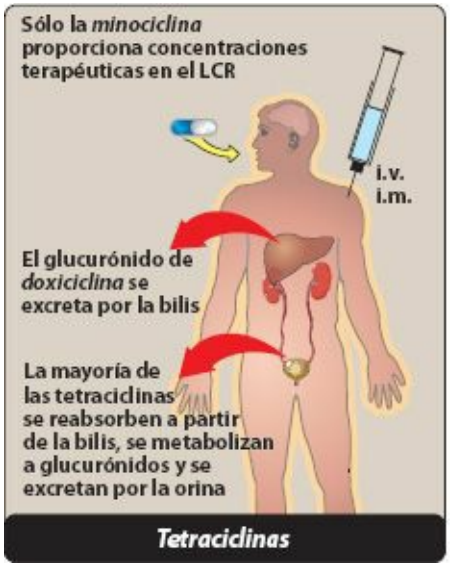


Figura 32.4
Administración y destino de las tetraciclinas.

E. Efectos adversos

1. **Molestias gástricas:** Las molestias gástricas suelen deberse a una irritación de la mucosa del estómago (fig. 32.6), y a menudo son responsables de la falta de colaboración del paciente. Estas molestias pueden controlarse si se toma el fármaco con alimentos, siempre que no sean productos lácteos.

2. **Efecto sobre los tejidos calcificados:** En el período de crecimiento y calcificación de la infancia, estos fármacos se depositan en el hueso y en la dentición primaria, y provocan alteraciones en el color de los dientes e hipoplasia, así como una interrupción transitoria del crecimiento.

3. **Toxicidad hepática letal:** Este efecto adverso se ha observado en embarazadas que reciben altas dosis de tetraciclinas, especialmente si padecen pielonefritis.

4. **Fototoxicidad:** Cuando un paciente que toma tetraciclinas se expone a la luz solar o a los rayos ultravioleta se produce fototoxicidad, como las quemaduras solares. Esta toxicidad se observa con más frecuencia con los siguientes fármacos: *tetraciclina, doxiciclina* y *demeclociclina*.

5. **Trastornos vestibulares:** Estos efectos adversos (p. ej., mareos, náuseas y vómitos) se observan principalmente con la *minociclina,* que se concentra en la endolinfa del oído y afecta su función. La *doxiciclina* también puede producir efectos vestibulares.

6. **Seudotumor cerebral:** Es una hipertensión intracraneal benigna, acompañada de cefalea y visión borrosa, que en raras ocasiones se da en adultos. Aunque el proceso revierte al suspender el tratamiento, no está claro si quedan secuelas permanentes.

7. **Sobreinfecciones:** Existe la posibilidad de que se produzca un sobrecrecimiento de *Candida* (p. ej., en la vagina) o de estafilococos resistentes (en el intestino). También se ha descrito la aparición de colitis seudomembranosa por sobrecrecimiento de *Clostridium difficile.*



Figura 32.5
Efecto de los antiácidos y de la leche sobre la absorción de las tetraciclinas.

8. Contraindicaciones: Los pacientes con trastornos renales no deben recibir ninguna tetraciclina, a excepción de la *doxiciclina.* La acumulación de tetraciclinas puede interferir en la síntesis de proteínas y promover la degradación de los aminoácidos, agravando así una uremia preexistente. Las tetraciclinas no deben emplearse en las mujeres embarazadas o que lactan, ni en los niños menores de 8 años.

III. GLICILCICLINAS

La *tigeciclina* es el primer miembro disponible de una nueva clase de antibacterianos denominados glicilciclinas. La *tigeciclina,* un derivado de la *minociclina,* es similar estructuralmente a las tetraciclinas y posee una acción de amplio espectro contra los patógenos Gram positivos resistentes a múltiples fármacos, así como frente a algunos microorganismos Gram negativos y anaerobios. La *tigeciclina* está indicada en el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos, y también en las infecciones intraabdominales difíciles.



Figura 32.6
Algunos efectos adversos de la *tetraciclina*.

A. Mecanismo de acción

La acción bacteriostática de la *tigeciclina* se debe a su unión reversible con la subunidad ribosómica 30S y a la inhibición de la traducción de las proteínas.

B. Espectro antibacteriano

La *tigeciclina* presenta una actividad adicional de amplio espectro que abarca los estafilococos resistentes a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* multirresistente y otras cepas sensibles de *Streptococcus* spp., enterococos resistentes a *vancomicina*, bacterias Gram negativas productoras de β-lactamasa de espectro ampliado, *Acinetobacter baumannii* y muchos microorganismos anaerobios. En cambio, la *tigeciclina* no es activa frente a *Proteus, Providencia* y *Pseudomonas* spp.

C. Resistencia

La *tigeciclina* se desarrolló para hacer frente a la reciente aparición de microorganismos resistentes al grupo de las tetraciclinas, que utilizan los mecanismos de bomba de salida y protección ribosómica para obtener resistencia.

D. Farmacocinética

Después de una infusión i.v. durante 30 a 60 min cada 12 h, la *tigeciclina* se distribuye por todo el plasma y los tejidos corporales. No experimenta una metabolismo hepático importante y se elimina principalmente por vía biliar/fecal. No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con trastornos renales, pero sí en caso de disfunción hepática grave.

E. Efectos adversos

La *tigeciclina* es bien tolerada, y sus principales efectos adversos son similares a los producidos por el grupo de las tetraciclinas. En los ensayos clínicos, los efectos adversos observados con más frecuencia fueron náuseas y vómitos. Otros efectos secundarios similares a los producidos por las tetraciclinas son: fotosensibilidad, seudotumor cerebral, coloración de los dientes si se administra durante el desarrollo dentario, y daño fetal.

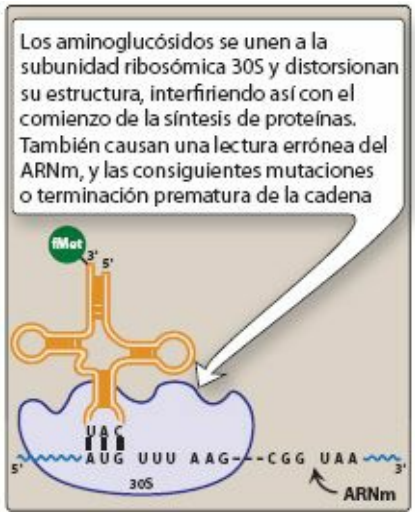


Figura 32.7
Mecanismo de acción de los aminoglucósidos. fMet = *N*-formilmetionina

F. Interacciones farmacológicas

Las enzimas hepáticas del citocromo P450 no metabolizan la *tigeciclina*, y por esta razón los fármacos que inducen o inhiben la actividad de dichas enzimas no afectan a la *tigeciclina*. Aunque la *tigeciclina* no influye significativamente sobre el tiempo de protrombina, se ha observado que inhibe la depuración de *warfarina*, y se recomienda controlar cuidadosamente la coagulación cuando se administren simultáneamente *tigeciclina* y *warfarina*. No es necesario ajustar las dosis de *digoxina* si se administra de modo concomitante con la *tigeciclina*, aunque aumenta la $C_{máx}$ de la primera. En cambio, es aconsejable no utilizar anticonceptivos orales sino un método distinto cuando hay que administrar *tigeciclina*, ya que la anticoncepción puede ser menos eficaz.

IV. AMINOGLUCÓSIDOS

Los antibióticos aminoglucósidos habían sido la base del tratamiento de las infecciones graves por bacilos aerobios Gram negativos, pero los importantes efectos tóxicos asociados justifican que hayan sido reemplazados hasta cierto punto por otros antibióticos más seguros, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, las fluoroquinolonas y los carbapenémicos. En inglés, los aminoglucósidos derivados de *Streptomyces* tienen sufijos con *-mycin*, mientras que los derivados de *Micromonospora* acaban en *-micin*. Los términos «aminoglucósido» y «aminociclitol» derivan de su estructura: dos aminoazúcares unidos por un enlace glucosídico a un núcleo hexosa central (aminociclitol). Su naturaleza policatiónica impide que atraviesen fácilmente las membranas hísticas. Se cree que todos los miembros de esta familia inhiben la síntesis de proteínas bacterianas por el mecanismo descrito para la *estreptomicina*, como se explica a continuación.

A. Mecanismo de acción

Los microorganismos sensibles permiten que los aminoglucósidos difundan a través de los canales de porinas de su membrana externa. Estos microorganismos tienen además un sistema dependiente del oxígeno que transporta el fármaco a través de la membrana citoplasmática. A continuación, el antibiótico se une a la subunidad ribosómica 30S antes de la formación del ribosoma (fig. 32.7), donde interfiere con el acoplamiento del aparato ribosómico funcional y/o da lugar a que la subunidad 30S del ribosoma completo lea erróneamente el código genético. Los polisomas se agotan como consecuencia de la interrupción del proceso de disgregación y acoplamiento polisómico por parte de los aminoglucósidos. [Nota: los aminoglucósidos presentan sinergia con los antibióticos β-lactámicos por la acción de estos últimos sobre la síntesis de la pared celular, que favorece la difusión de los aminoglucósidos hacia el interior de la bacteria.]

B. Espectro antibacteriano

Los aminoglucósidos son eficaces en el tratamiento empírico o provisional de las infecciones cuando se sospecha una etiología por bacilos aerobios Gram negativos, incluido *Pseudomonas aeruginosa*. Para lograr un efecto aditivo o sinérgico, los aminoglucósidos se combinan a menudo con un antibiótico β-lactámico, o *vancomicina*, o con un fármaco activo contra las bacterias anaerobias. Todos los aminoglucósidos son bactericidas. Se desconoce el mecanismo exacto de su acción antibacteriana letal, ya que otros antibióticos que afectan a la síntesis de proteínas son generalmente bacteriostáticos. [Nota: los aminoglucósidos sólo son eficaces contra los microorganismos aerobios, pues los anaerobios estrictos carecen del sistema dependiente de oxígeno para el transporte de fármacos.] En la figura 32.8 se presentan algunas aplicaciones terapéuticas de los cuatro aminoglucósidos que se utilizan habitualmente: *amikacina*, *gentamicina*, *tobramicina* y *estreptomicina*.



Figura 32.8
Aplicaciones terapéuticas típicas de los aminoglucósidos.

C. Resistencia

Puede producirse resistencia por: *1)* disminución de la captación del fármaco en caso de ausencia del sistema de transporte para los aminoglucósidos, dependiente de oxígeno, o de los canales de

porinas, y *2)* síntesis de enzimas (p. ej., acetiltransferasas, nucleotidiltransferasas, fosfotransferasas) asociadas a plásmidos que modifican e inactivan los antibióticos aminoglucósidos. Cada una de estas enzimas tiene su propia especificidad para los aminoglucósidos, de modo que la resistencia cruzada no es una regla invariable. [Nota: la *amikacina* es menos vulnerable a la acción de estas enzimas, en comparación con el resto de antibióticos de este grupo.]

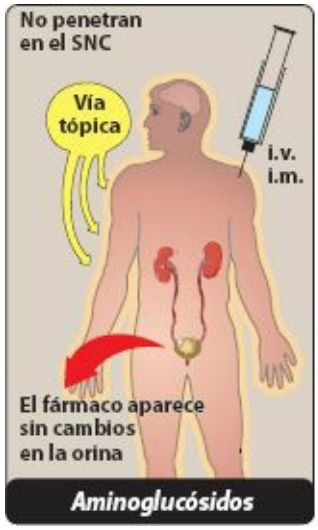


Figura 32.9
Administración y destino de los aminoglucósidos.

D. Farmacocinética

1. **Administración:** La estructura policatiónica y altamente polar de los aminoglucósidos impide que sean absorbidos adecuadamente por v.o. (fig. 32.9) y, por tanto, todos (excepto la *neomicina*) deben administrarse por vía parenteral para alcanzar unos niveles séricos adecuados. [Nota: la grave nefrotoxicidad asociada con la *neomicina* impide su administración parenteral, y su uso está limitado actualmente a la aplicación tópica en las infecciones cutáneas, o a la administración oral para la preparación del intestino antes de la cirugía.] El efecto bactericida de los aminoglucósidos es dependiente de la concentración y del tiempo, es decir, cuanto más elevada es la concentración del fármaco tanto mayor es el ritmo de destrucción de los microorganismos. También presentan un efecto postantibiótico. Estas propiedades permiten que los aminoglucósidos puedan administrarse una vez al día, con la consiguiente disminución de las toxicidades y del costo del tratamiento. Las excepciones a esta pauta de administración son el embarazo, las infecciones neonatales y la endocarditis bacteriana, casos en que estos fármacos se administran en dosis fraccionadas, cada 8 h. [Nota: la dosis se calcula basándose en la masa corporal magra, porque estos fármacos no se distribuyen en el tejido adiposo.]

2. **Distribución:** Todos los aminoglucósidos tienen propiedades farmacocinéticas similares. Las concentraciones alcanzadas en la mayoría de los tejidos son bajas, y la penetración es variable en la mayor parte de los líquidos corporales. Las concentraciones en el LCR son insuficientes, ni siquiera si existe inflamación meníngea. Excepto la *neomicina*, los aminoglucósidos pueden administrarse por vía intratecal o intraventricular. Su potencial nefrotóxico y ototóxico se explica porque las concentraciones elevadas se almacenan en la corteza renal y en la endolinfa y perilinfa del oído interno. Todos los aminoglucósidos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el plasma fetal y en el líquido amniótico.

3. Destino: Los aminoglucósidos no son metabolizados en el huésped. Todos se excretan rápidamente por la orina, sobre todo por filtración glomerular (v. fig. 32.9). En los pacientes con insuficiencia renal deben modificarse las dosis porque se produce cierta acumulación.

E. Efectos adversos

Es importante controlar las concentraciones plasmáticas de *gentamicina*, *tobramicina* y *amikacina* para evitar que puedan causar acciones tóxicas relacionadas con la dosis (fig. 32.10). [Nota: cuando estos fármacos se administran dos o tres veces al día, se miden las concentraciones máxima y mínima; la máxima se obtiene entre 30 min y 1 h después de la infusión, y la mínima, inmediatamente antes de la dosis siguiente. Cuando se administran una vez al día, sólo se determinan las concentraciones mínimas.] Algunos factores propios del paciente, como la edad, la exposición previa a los aminoglucósidos y la existencia de hepatopatías, tienden a predisponer a las reacciones adversas. Los ancianos son especialmente susceptibles a la nefrotoxicidad y ototoxicidad.

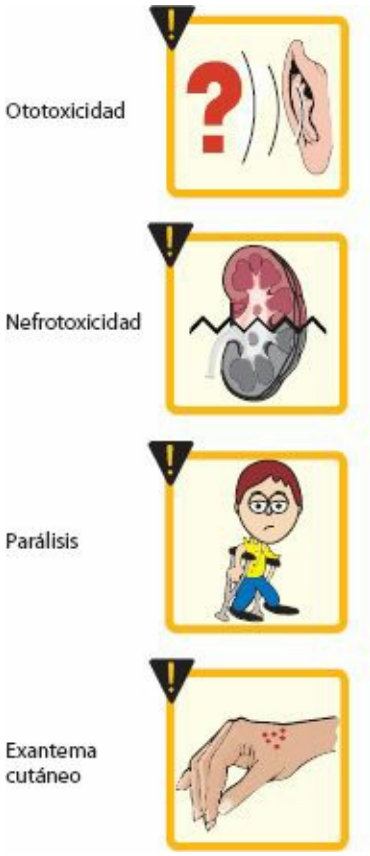


Figura 32.10
Algunos efectos adversos de los aminoglucósidos.

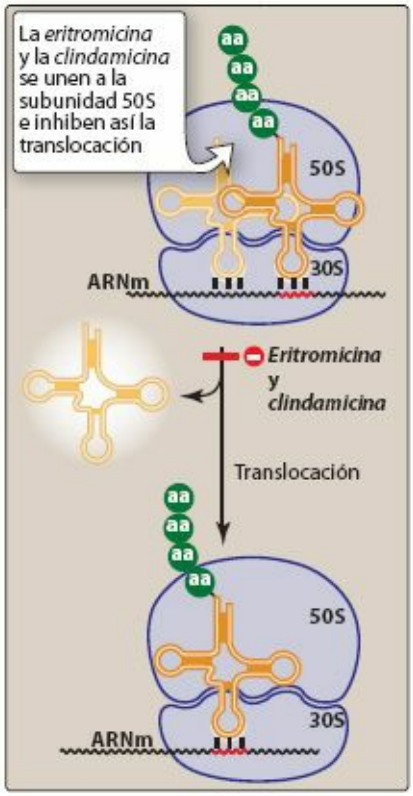


Figura 32.11
Mecanismo de acción de la *eritromicina* y la *clindamicina*. aa, aminoácidos.

1. **Ototoxicidad:** La ototoxicidad (vestibular y coclear) está directamente relacionada con las concentraciones plasmáticas y la duración del tratamiento. El antibiótico se acumula en la endolinfa y la perilinfa del oído interno, y la toxicidad guarda relación con el número de células ciliadas destruidas en el órgano de Corti. La sordera puede ser irreversible y se ha observado que afecta al feto. El riesgo es especialmente elevado en los pacientes que reciben simultáneamente otro fármaco ototóxico, como el *cisplatino* o los diuréticos de asa, la *furosemida*, la *bumetanida* o el *ácido etacrínico*. Además, estos fármacos afectan al aparato vestibular y puede aparecer vértigo y pérdida de equilibrio (especialmente en los pacientes que reciben *estreptomicina*).
2. **Nefrotoxicidad:** La retención de los aminoglucósidos en las células tubulares proximales altera los procesos de transporte mediados por el calcio y provoca daño renal. Las lesiones pueden variar desde una leve alteración renal reversible hasta una grave necrosis tubular aguda quizás irreversible.
3. **Parálisis neuromuscular:** Este efecto adverso suele aparecer después de la aplicación directa intraperitoneal o intrapleural de grandes dosis de aminoglucósidos. El mecanismo responsable es la disminución de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas presinápticas y de la sensibilidad a nivel postsináptico. Los pacientes con miastenia grave están particularmente predispuestos a este efecto adverso. La administración inmediata de *gluconato cálcico* o *neostigmina* puede revertir el bloqueo.
4. **Reacciones alérgicas:** La dermatitis por contacto es una reacción frecuente en la aplicación tópica de *neomicina.*

V. MACRÓLIDOS

Los macrólidos son un grupo de antibióticos con estructura de lactona macrocíclica y uno o más desoxiazúcares añadidos. La *eritromicina* fue el primer fármaco de esta clase con aplicación clínica,

bien como fármaco de elección o como alternativa a la *penicilina* en individuos alérgicos a los antibióticos β-lactámicos. Los miembros más recientes de esta familia, *claritromicina* (una forma metilada de *eritromicina*) y *azitromicina* (con un anillo lactona más grande), tienen algunas características en común con la *eritromicina*, además de otras que mejoran las de ésta. La *telitromicina*, un derivado semisintético de la *eritromicina*, es el primer antibacteriano «cetólido» que se ha autorizado, y en la actualidad se emplea clínicamente. Aunque los cetólidos y los macrólidos tienen una cobertura antimicrobiana muy similar, los primeros son activos frente a muchas cepas Gram positivas resistentes a los segundos.

A. Mecanismo de acción

Los macrólidos se unen irreversiblemente a un lugar de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano e inhiben la translocación en la síntesis de proteínas (fig. 32.11). También pueden interferir en otros pasos, como el de la transpeptidación. En general se considera que los macrólidos son bacteriostáticos, pero a dosis altas pueden ser bactericidas. Su lugar de unión es idéntico, o muy cercano, al de la *clindamicina* y el *cloranfenicol*.

B. Espectro antibacteriano

1. **Eritromicina:** Este fármaco es eficaz contra muchos de los microorganismos sensibles a la *bencilpenicilina* (fig. 32.12); por lo tanto, se utiliza en los pacientes alérgicos a las penicilinas.

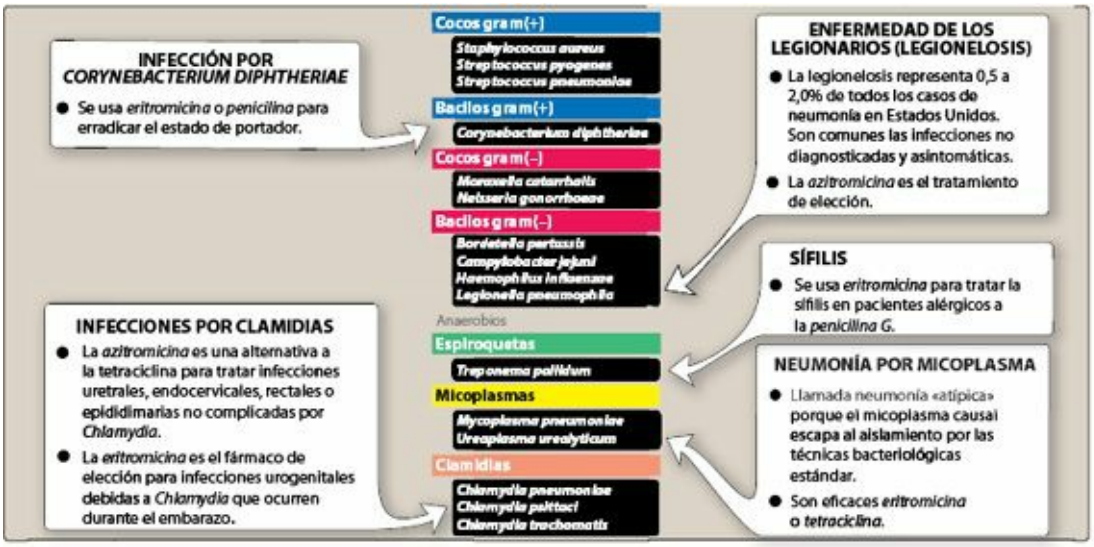


Figura 32.12
Aplicaciones terapéuticas típicas de los macrólidos.

2. **Claritromicina:** Este antibiótico tiene un espectro de actividad antimicrobiana similar al de la *eritromicina*, pero además es eficaz contra *Haemophilus influenzae*. Su actividad contra los microorganismos intracelulares, como *Chlamydia*, *Legionella*, *Moraxella* y *Ureaplasma* spp. y *Helicobacter pylori* es mayor que la de la *eritromicina*.

3. **Azitromicina:** Aunque es menos activa que la *eritromicina* frente a estreptococos y estafilococos, la *azitromicina* tiene una actividad mucho mayor contra las infecciones respiratorias por *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La *azitromicina* es actualmente el tratamiento de elección en la uretritis por *Chlamydia trachomatis*. También posee actividad contra el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida e infecciones diseminadas.

4. Telitromicina: Este fármaco cetólido tiene un espectro antibacteriano similar al de la *eritromicina.* Además, la modificación estructural de los cetólidos neutraliza los mecanismos de resistencia más frecuentes (mediados por la metilasa o por el flujo de salida) que neutralizan la eficacia de los macrólidos.

C. Resistencia

La resistencia a la *eritromicina* se está convirtiendo en un problema clínico importante. Por ejemplo, la mayoría de las cepas estafilocócicas intrahospitalarias son resistentes a este fármaco. Se han identificado varios mecanismos de resistencia: *1)* la incapacidad del microorganismo para captar el antibiótico o la presencia de una bomba con flujo de salida; ambos limitan la cantidad de fármaco intracelular; *2)* disminución de la afinidad de la subunidad ribosómica 50S por el antibiótico por metilación de una adenina en la subunidad 23S del ARN ribosómico bacteriano, y *3)* presencia de una *eritromicinesterasa* asociada a los plásmidos. La *claritromicina* y la *azitromicina* presentan resistencia cruzada con la *eritromicina,* pero la *telitromicina* puede ser eficaz contra los microorganismos resistentes a los macrólidos.



Figura 32.13
Administración y destino de los antibióticos macrólidos.

D. Farmacocinética

1. Administración: La *eritromicina* base se administra en tabletas con cubierta entérica o en forma esterificada, que se absorben bien por v.o., para evitar que sea destruida por el ácido gástrico (fig. 32.13). La *claritromicina,* la *azitromicina* y la *telitromicina* son estables en el medio ácido del estómago y se absorben fácilmente. La presencia de alimentos interfiere en la absorción de la *eritromicina* y la *azitromicina,* pero puede aumentar la de la *claritromicina.* La *azitromicina* se encuentra disponible para la administración i.v., pero el empleo de la *eritromicina* i.v. se asocia a una elevada incidencia de tromboflebitis.

2. Distribución: La *eritromicina* se distribuye bien por todos los líquidos corporales, excepto el LCR. Es uno de los pocos antibióticos que difunden el líquido prostático y posee la característica de acumularse en los macrófagos. Los cuatro fármacos se concentran en el hígado. La presencia de inflamación permite una mayor penetración en los tejidos. Igual que la *eritromicina,* la *claritromicina,* la *azitromicina* y la *telitromicina* se distribuyen ampliamente por los tejidos; la

concentración sérica de *azitromicina* es baja, y el fármaco se concentra en los neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. De los cuatro fármacos, la *azitromicina* es la que tiene la semivida más prolongada y el mayor volumen de distribución (fig. 32.14).

	Eritro-micina	*Claritro-micina*	*Azitro-micina*	*Telitro-micina*
Absorción oral	Sí	Sí	Sí	Sí
Semivida (h)	2	3,5	> 40	10
Conversión en un metabolito activo	No	Sí	Sí	Sí
Porcentaje de excreción por la orina	15	50	12	13

Figura 32.14
Algunas propiedades de los antibióticos macrólidos.

3. **Metabolismo:** La e*ritromicina* y la *telitromicina* se metabolizan extensamente e inhiben la oxidación de ciertos fármacos a través de su interacción con el sistema del citocromo P450 (v. pág. 14). Se ha descrito que la *claritromicina* interfiere en el metabolismo de fármacos como la *teofilina* y la *carbamazepina* (v. fig. 32.16). La *claritromicina* se oxida para convertirse en el derivado 14-hidroxi, que conserva la actividad antibiótica.

4. **Excreción:** La *eritromicina* y la *azitromicina* se concentran principal-mente en la bilis, y su forma activa se excreta por esta vía (v. fig. 32.13). Se produce una reabsorción parcial a través de la circulación enterohepática, y los metabolitos inactivos se eliminan por la orina. En cambio, la *claritromicina* y sus metabolitos se excretan por el riñón y el hígado, y se recomienda ajustar las dosis de este fármaco en los pacientes con la función renal comprometida.

E. Efectos adversos

1. **Molestias epigástricas:** Este efecto adverso es frecuente y puede ser la causa del incumplimiento de la prescripción de la *eritromicina* por parte del paciente. La *claritromicina* y la *azitromicina* se toleran mejor, aunque los problemas digestivos son sus efectos adversos más comunes (fig. 32.15).

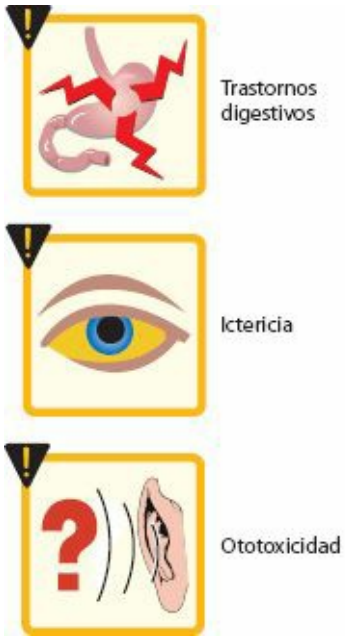


Figura 32.15
Algunos efectos adversos de los antibióticos macrólidos.

2. **Ictericia colestásica:** Este efecto adverso ocurre especialmente con la forma estolato de la *eritromicina*, presumiblemente a consecuencia de una reacción de hipersensibilidad al estolato (la sal lauril del éster propionil de la *eritromicina*). También se ha descrito en otras formas de presentación del fármaco.

3. **Ototoxicidad:** La *eritromicina*, especialmente a dosis altas, se ha asociado con sordera transitoria.

4. **Contraindicaciones:** En los pacientes con disfunción hepática hay que emplear con precaución (o no emplear) la *eritromicina*, la *telitromicina* y la *azitromicina*, debido a que estos fármacos se acumulan en el hígado. Recientemente se han observado casos de hepatotoxicidad grave con la *telitromicina*, lo que obliga a ser precavidos con su empleo. Además, la *telitromicina* puede prolongar el intervalo QT en algunos casos, y debe evitarse su uso en los pacientes con procesos proarritmógenos. También debe administrarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal. La *telitromicina* está contraindicada en caso de miastenia grave.

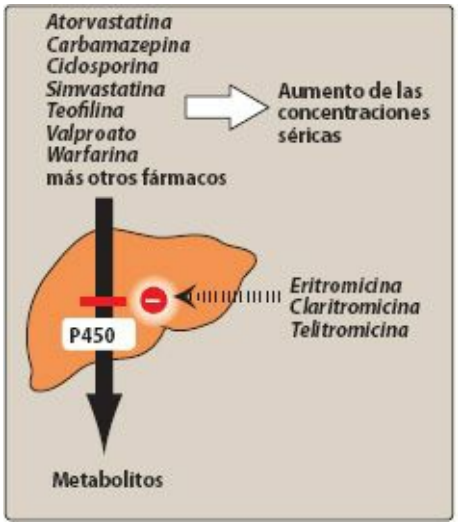


Figura 32.16
Inhibición del sistema del citocromo P450 por la acción de la *eritromicina*, la *claritromicina* y la *telitromicina*.

5. **Interacciones:** La *eritromicina*, la *telitromicina* y la *claritromicina* inhiben el metabolismo hepático de algunos fármacos, con la consiguiente acumulación tóxica de estos compuestos (fig. 32.16). En ciertos pacientes puede existir interacción con la *digoxina* y el antibiótico elimina una especie de microorganismos de la flora intestinal que habitualmente inactiva la *digoxina*, lo que aumenta su reabsorción a partir de la circulación enterohepática. No se han descrito interacciones para la *azitromicina*.

VI. CLORANFENICOL

El *cloranfenicol* es activo frente a una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, pero su uso está limitado a las infecciones potencialmente letales en las que no existe otra alternativa a causa de su toxicidad.

A. Mecanismo de acción

El fármaco se une a la subunidad ribosómica 50S bacteriana e inhibe la síntesis de proteínas en la reacción de la peptidiltransferasa (fig. 32.17). Debido a la similitud entre los ribosomas mitocondriales de los mamíferos y los de las bacterias, con concentraciones elevadas de *cloranfenicol* puede inhibirse la síntesis de proteínas en estos organelos, con toxicidad sobre la médula ósea.

B. Espectro antibacteriano

El *cloranfenicol* es un antibiótico de amplio espectro que no sólo es activo frente a las bacterias, sino también frente a otros microorganismos, como las rickettsias. No se ven afectados por este fármaco ni *Pseudomonas aeruginosa* ni las Chlamydiae o clamidias. La actividad del *cloranfenicol* contra los anaerobios es excelente. El fármaco es bactericida o (con mayor frecuencia) bacteriostático, según los patógenos.

C. Resistencia

La resistencia se debe a la presencia de un factor R que codifica una acetilcoenzima A transferasa que inactiva el *cloranfenicol*. Otro mecanismo para la resistencia tiene relación con la incapacidad del antibiótico para penetrar en el patógeno. Este cambio en la permeabilidad puede ser la base de la resistencia a múltiples fármacos.

D. Farmacocinética

El *cloranfenicol* puede administrarse por vía i.v. o v.o. (fig. 32.18). Su naturaleza lipófila permite su absorción completa por v.o., y se distribuye ampliamente por todo el organismo; penetra fácilmente en el LCR normal. El fármaco inhibe las oxidasas hepáticas de función mixta. Su excreción depende de su conversión hepática en un glucurónido, que luego se secreta en el túbulo renal. Sólo cerca del 10% del fármaco original se elimina por filtración glomerular. El *cloranfenicol* se secreta también en la leche.

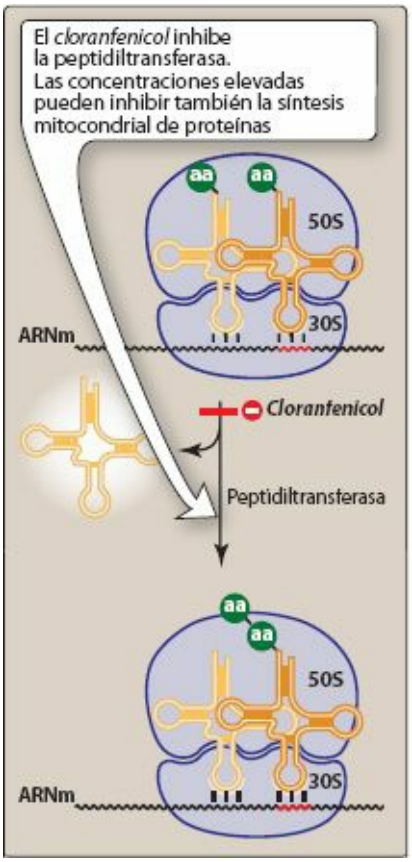


Figura 32.17
Mecanismo de acción del *cloranfenicol*.

E. Efectos adversos

Los efectos adversos graves asociados a la administración del *cloranfenicol* limitan su uso clínico a las infecciones potencialmente letales. Además de molestias digestivas, puede producirse un sobrecrecimiento de *Candida albicans* en las mucosas.

1. **Anemias:** En los pacientes con bajos niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede aparecer anemia hemolítica. Otros tipos de anemia que se presentan como efecto adverso del *cloranfenicol* son: anemia reversible aparentemente relacionada con las dosis y simultánea al tratamiento, y anemia aplásica que, aunque rara, es idiosincrásica y habitualmente letal. [Nota: la anemia aplásica es independiente de la dosis y puede ocurrir una vez finalizado el tratamiento.]

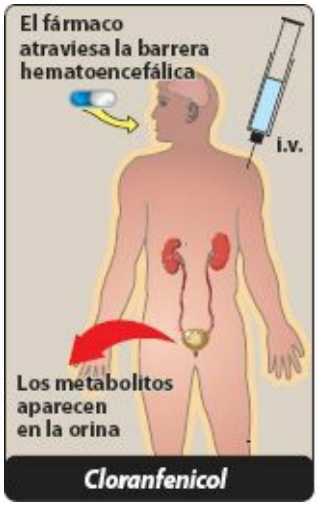


Figura 32.18
Administración y destino del *cloranfenicol*.

2. **Síndrome del lactante gris:** Este efecto adverso se da en recién nacidos cuando no se ajusta adecuadamente la pauta de dosificación del *cloranfenicol*. Los recién nacidos tienen una capacidad reducida de excretar el fármaco, que se acumula hasta alcanzar concentraciones que interfieren en la función de los ribosomas mitocondriales, porque tienen un escaso potencial de glucuronidación del antibiótico y una función renal poco desarrollada. Esto genera dificultades para la alimentación, depresión respiratoria, colapso cardiovascular, cianosis (de aquí el aspecto grisáceo de la piel) y muerte. Los adultos que reciben dosis muy elevadas del fármaco pueden presentar también este efecto tóxico.

3. **Interacciones:** El *cloranfenicol* es capaz de inhibir la actividad de las oxidasas hepáticas de función mixta, con el consiguiente bloqueo del metabolismo de fármacos como la *warfarina,* la *fenitoína*, la *tolbutamida* y la *clorpropamida*, y el aumento de su concentración y potenciación de sus efectos (fig. 32.19).

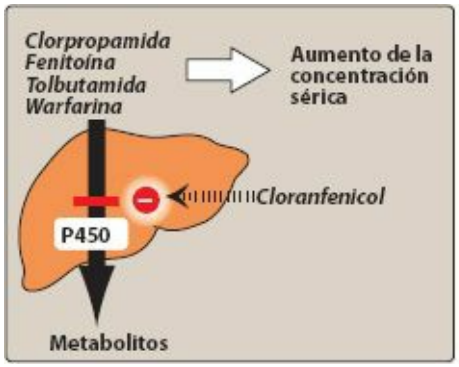


Figura 32.19
Inhibición del sistema del citocromo P450 por la acción del *cloranfenicol*.

VII. CLINDAMICINA

El mecanismo de acción de la *clindamicina* es el mismo que el de la *eritromicina.* Se emplea principalmente en el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias anaerobias, como *Bacteroides fragilis,* que a menudo ocasionan infecciones abdominales de origen traumático; también es significativamente activa contra los cocos Gram positivos no enterocócicos. Los mecanismos de resistencia son iguales a los de la *eritromicina,* y se ha descrito resistencia cruzada entre ambas. [Nota: *Clostridium difficile* es siempre resistente a la *clindamicina.*] La *clindamicina* se absorbe bien por v.o. y presenta una amplia distribución por todos los líquidos corporales, a excepción del LCR. En el cerebro no se alcanzan concentraciones adecuadas, incluso si hay inflamación meníngea. La *clindamicina* penetra en el tejido óseo aunque no haya inflamación. El fármaco presenta un amplio metabolismo oxidativo hasta la formación de productos inactivos, y se excreta a la bilis o la orina por filtración glomerular, pero no se alcanzan niveles urinarios terapéuticamente eficaces del fármaco original (fig. 32.20). Se ha descrito la acumulación del fármaco en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Además de la aparición de exantemas cutáneos, el efecto adverso más grave es la colitis seudomembranosa producida por sobrecrecimiento de *C. difficile*, que elabora toxinas necrosantes, y potencialmente letal. La administración oral de *metronidazol* o *vancomicina* suele ser eficaz para controlar este grave problema. [Nota: la *vancomicina* debe reservarse para los casos que no responden al *metronidazol*.] Se han descrito también trastornos funcionales hepáticos.

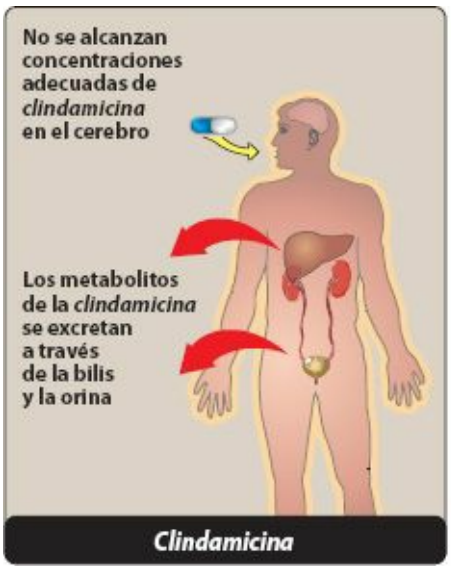


Figura 32.20
Administración y destino de la *clindamicina*.

VIII. QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA

La combinación *quinupristina/dalfopristina* consta de estas dos estreptograminas en una proporción de 30/70, respectivamente. Se obtienen de un estreptomiceto y luego se modifican químicamente. El fármaco se reserva normalmente para el tratamiento de las infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a *vancomicina* (ERV).

A. Mecanismo de acción

Cada componente de este fármaco combinado se une a un lugar diferente en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano para formar un complejo ternario estable. El resultado es la interrupción sinérgica de la síntesis de proteínas. El fármaco combinado es bactericida y ejerce un prolongado efecto postantibiótico.

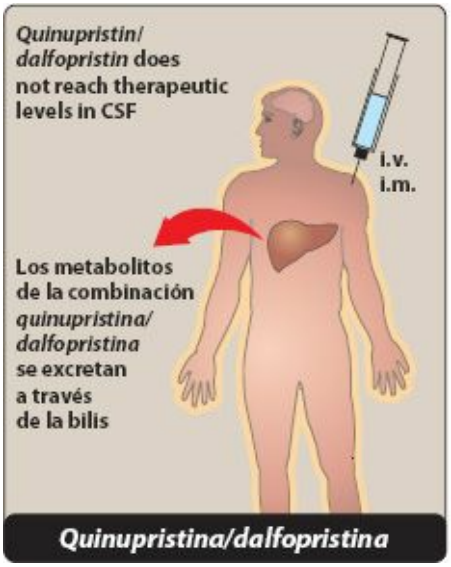


Figura 32.21
Administración y destino de la *quinupristina/dalfopristina*.

B. Resistencia

Los procesos enzimáticos suelen ser el origen de la resistencia a estos fármacos. Por ejemplo, la presencia de una enzima ribosómica que metila el blanco ARN 23S del ribosoma bacteriano interfiere en la unión de la *quinupristina.* En algunos casos, la modificación enzimática puede cambiar la acción bactericida en bacteriostática. La acetiltransferasa asociada a los plásmidos inactiva la *dalfopristina.* Una bomba con flujo de salida activo puede reducir también las concentraciones de los antibióticos en las bacterias.

C. Espectro antibacteriano

El fármaco combinado es principalmente activo contra los cocos Gram positivos, incluidos los resistentes a otros antibióticos (p. ej., los estafilococos resistentes a *meticilina*). Se utiliza principalmente en el tratamiento de las infecciones por *E. faecium,* incluidas las cepas ERV. [Nota: en estas cepas resistentes, el efecto es más bacteriostático que bactericida.] El fármaco no es eficaz contra *Enterococcus faecalis*.

D. Farmacocinética

La combinación *quinupristina/dalfopristina* se inyecta por vía i.v. en suero glucosado al 5% (el

fármaco es incompatible con un medio salino). Es de gran importancia su capacidad para penetrar en los macrófagos y polimorfonucleares, porque los ERV son intracelulares. Las concentraciones en el LCR son bajas. Ambos compuestos son metabolizados; los productos de la *quinupristina* son menos activos que el fármaco original, mien-tras que la actividad se conserva en el caso de los metabolitos de la *dalfopristina*. La mayor parte de los fármacos originales y sus metabolitos se eliminan a través del hígado y se excretan por la bilis a las heces (fig. 32.21). La excreción urinaria es secundaria.

E. Efectos adversos

1. **Irritación venosa:** Se produce habitualmente cuando se administra la combinación *quinupristina/dalfopristina* en una vena periférica, en lugar de hacerlo en una vía central.

2. **Artralgias y mialgias:** Se han descrito con dosis altas de estos fármacos.

3. **Hiperbilirrubinemia:** La cifra de bilirrubina total aumenta en cerca del 25% de los pacientes como consecuencia de la competencia del antibiótico por la excreción.

4. **Interacciones:** Debido a la capacidad de la combinación *quinupristina/ dalfopristina* para inhibir la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, la administración simultánea de fármacos que se metabolizan por esta vía puede causar toxicidad (fig. 32.22). Existe interacción con la *digoxina,* al parecer por el mismo mecanismo que en el caso de la *eritromicina*.

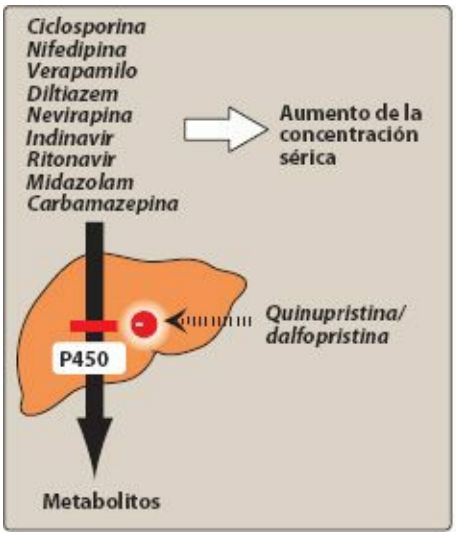


Figura 32.22
Inhibición del sistema del citocromo P450 por la acción de *quinupristina/dalfopristina.*

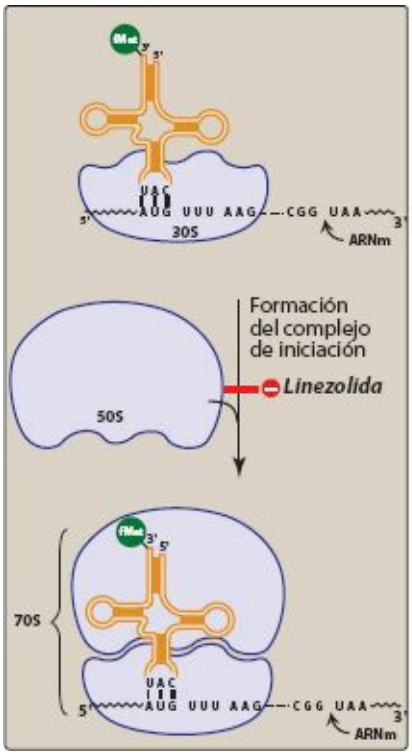


Figura 32.23
Mecanismo de acción de la *linezolida*.

IX. LINEZOLIDA

La *linezolida* se ha introducido recientemente para combatir a los microorganismos Gram positivos resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* y a *vancomicina*, *E. faecium* y *E. faecalis* resistentes a *vancomicina*, y estreptococos resistentes a *penicilina*. La *linezolida* es una oxazolidinona totalmente sintética.

A. Mecanismo de acción

El fármaco inhibe la formación del complejo de iniciación 70S y por consiguiente la síntesis de las proteínas bacterianas. La *linezolida* se une a la subunidad 50S en un punto cercano a la interfase con la subunidad 30S (fig. 32.23).

B. Resistencia

La disminución de la unión al sitio diana confiere resistencia a los patógenos. No se produce resistencia cruzada con otros antibióticos.

C. Espectro antibacteriano

La acción antibacteriana de la *linezolida* va dirigida principalmente contra los microorganismos Gram positivos, como estafilococos, estreptococos y enterococos, y también contra *Corynebacterium* spp. y *Listeria monocytogenes* (fig. 32.24). También es moderadamente activa frente a *Mycobacterium tuberculosis*. Su principal uso clínico es la lucha contra los microorganismos resistentes antes mencionados. Al igual que otros fármacos que interfieren en la síntesis de proteínas bacterianas, la *linezolida* es bacteriostática, aunque es bactericida contra estreptococos y *Clostridium perfringens*.

D. Farmacocinética

La *linezolida* se absorbe completamente tras su administración oral. También está disponible una formulación i.v. El fármaco se distribuye ampliamente por todo el organismo, con volumen de distribución de 40 a 50 L. Se han identificado dos metabolitos como productos de oxidación, uno de ellos con actividad antimicrobiana. Las enzimas del citocromo P450, sin embargo, no intervienen en su formación. El fármaco se excreta por las vías renal y extra-rrenal, y los metabolitos se eliminan por la orina.

E. Efectos adversos

La *linezolida* se tolera bien, aunque se han observado casos de molestias digestivas, náuseas y diarrea, así como cefalea y exantemas. Se ha descrito trombocitopenia en cerca del 2% de los pacientes que tomaron el fármaco durante más de 2 semanas. Aunque no se ha observado que la *linezolida* inhiba la actividad de la monoaminooxidasa, se aconseja a los pacientes que no ingieran grandes cantidades de alimentos que contengan tiramina. Las primeras oxazolidinonas inhibían la actividad monoaminooxidasa. Se ha descrito un aumento reversible de los efectos presores de la *seudoefedrina.* La condición es reversible cuando el medicamento es suspendido. Las neuropatías periféricas irreversibles y la neuritis óptica (que causa ceguera) se asocian con más de 28 días de uso.



Figura 32.24
Espectro antimicrobiano de la linezolida.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

32.1 Llega al servicio de urgencias un paciente con una herida de bala en el abdomen que le ha provocado la salida del contenido intestinal. ¿Qué antibiótico debe elegirse para tratar eficazmente una infección por *Bacteroides fragilis*?

A. Aztreonam.

B. Clindamicina.

C. Gentamicina.

D. Azitromicina.

E. Doxiciclina.

Respuesta correcta = B. *Bacteroides fragilis* es un microorganismo anaerobio. El único fármaco de esta lista que es eficaz contra esta bacteria es la clindamicina. El aztreonam es eficaz contra microorganismos aeróbicos, no anaeróbicos. La gentamicina funciona contra *Francisella tularensis*, un microorganismo gramnegativo que rara vez causa infección, y combinada con penicilina G contra enterococos. La azitromicina se emplea para infecciones respiratorias. Los únicos microorganismos contra los cuales son eficaces las tetraciclinas (doxiciclina) son *Clostridium perfringens* y *Clostridium tetani.*

32.2 Se practicó un sondaje vesical con catéter de Foley a una embarazada ingresada en el hospital. La paciente desarrolló una infección del tracto urinario por *Pseudomonas aeruginosa* y fue tratada con gentamicina. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos del tratamiento con gentamicina constituyó un riesgo para el feto?

A. Deformidades óseas.

B. Pérdida auditiva.

C. Teratogénesis.

D. Ceguera.

E. Retraso mental.

Respuesta correcta = B. La gentamicina puede atravesar la barrera placentaria y producir pérdida auditiva en los recién nacidos cuyas madres recibieron dicho fármaco durante el embarazo. Los otros efectos adversos no constituyen riesgos en el caso de la gentamicina.

32.3 Los niños menores de 8 años no deben recibir tetraciclinas porque

A. causan roturas tendinosas.

B. no llegan al LCR.

C. no son bactericidas.

D. se depositan en los tejidos que se están calcificando.

E. pueden producir anemia aplásica.

Respuesta correcta = D. Es cierto que las tetraciclinas no son bactericidas, pero el motivo por el cual están contraindicadas a estas edades es que se depositan en los tejidos en proceso de calcificación, como los dientes y el hueso, y por lo tanto pueden impedir el crecimiento. La ciprofloxacina puede interferir en la formación del cartílago y producir roturas tendinosas, y también está contraindicada en el niño. Las tetraciclinas pueden llegar al LCR pero no causan anemia aplásica, un efecto adverso que suele asociarse con el cloranfenicol.

32.4 Una mujer de 46 años está ingresada en la unidad de cuidados intensivos para tratar una bacteriemia por una cepa de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Se desea limitar el riesgo de interacciones farmacológicas en esta paciente, que está recibiendo otros cinco fármacos. ¿Cuál es el antibiótico que debe elegirse?

A. Azitromicina.

B. Clindamicina.

C. Doxiciclina.

D. Linezolida.

E. Quinupristina/dalfopristina.

Respuesta correcta = D. La azitromicina, la clindamicina y la doxiciclina no tienen actividad significativa contra este patógeno. La linezolida y la combinación quinupristina/dalfopristina tienen actividad contra *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, pero este último antibiótico es un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4. La linezolida no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 y causará interacciones con otros fármacos con menor probabilidad.

Quinolonas, antagonistas del ácido fólico y antisépticos del tracto urinario

33

I. FLUOROQUINOLONAS

A la primera quinolona fluorada, la *norfloxacina*, le siguió rápidamente el desarrollo de otros miembros de este grupo, como la *ciprofloxacina*, con una amplia aplicación clínica. Las nuevas quinolonas fluoradas ofrecen una potencia mayor, un espectro más amplio de actividad antimicrobiana, una mayor eficacia *in vitro* frente a los microorganismos resistentes y, en algunos casos, un perfil de seguridad más favorable que las antiguas quinolonas y otros antibióticos. En comparación con la *ciprofloxacina*, los nuevos compuestos son más activos contra los microorganismos Gram positivo, aunque todavía poseen una actividad adecuada contra los microorganismos Gram negativo. Gracias a su amplio espectro antibacteriano, a sus favorables propiedades farmacocinéticas y a la ausencia relativa de reacciones adversas, cabe esperar que en el futuro aumente el número de fármacos de esta clase. Lamentablemente, ya han aparecido cepas resistentes como consecuencia de la sobreutilización de este grupo de fármacos, y esto limita su utilidad clínica. Las fluoroquinolonas y otros antibióticos descritos en este capítulo se enumeran en la figura 33.1.

A. Mecanismo de acción

Las fluoroquinolonas penetran en las bacterias por difusión pasiva a través de los canales proteicos acuosos (porinas) en la membrana externa. Una vez dentro de la célula, inhiben la replicación del ADN bacteriano interfiriendo en la acción de la ADN girasa (topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV durante el crecimiento y la reproducción bacterianas. [Nota: las topoisomerasas son enzimas que cambian la configuración o topología del ADN sin modificar su secuencia primaria, por un mecanismo de escisión, cruce y cierre (fig. 33.2).] Cuando la quinolona se une a la enzima y al ADN, se forma un complejo ternario que inhibe el paso del nuevo cierre y puede producir la muerte celular por inducción de la escisión del ADN. Dado que la ADN girasa es un objetivo específico del tratamiento antimicrobiano, es rara la resistencia cruzada con otros fármacos antimicrobianos que se utilizan con más frecuencia, aunque dicha resistencia cruzada está aumentando en el caso de los microorganismos resistentes a múltiples fármacos. El segundo lugar que bloquean las fluoroquinolonas es la topoisomerasa IV (necesaria para la división de las células bacterianas), que se cree está implicada en el proceso de disociación del nuevo ADN recién replicado. En los microorganismos Gram negativo (p. ej., *E. coli*), la inhibición de la ADN girasa es más significativa que la de la topoisomerasa IV, mientras que en los microorganismos Gram positivo (p. ej., estafilococos) ocurre lo contrario.



Figure 33.1
Resumen de los fármacos descritos en el presente capítulo.

B. Espectro antibacteriano

Todas las fluoroquinolonas son bactericidas. Como los aminoglucósidos, las quinolonas causan una destrucción bacteriana dependiente de la concentración. La actividad bactericida se vuelve más pronunciada cuando la concentración sérica del fármaco supera en unas 30 veces la concentración inhibidora mínima. En general, son eficaces contra los microorganismos Gram negativo como enterobacteriáceas, *Pseudomonas* spp., *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, legioneláceas, *Chlamydia* y micobacterias (a excepción del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*) en el tratamiento de la gonococia. Los nuevos agentes (p. ej., la *levofloxacina* y la *moxifloxacina*) tienen también actividad contra algunos microorganismos Gram positivo, como *Streptococcus pneumoniae*. La *moxifloxacina* es activa frente a muchos anaerobios. Si se emplean profilácticamente antes de la cirugía transuretral, las fluoroquinolonas disminuyen la incidencia de infecciones posquirúrgicas del tracto urinario (ITU). Las fluoroquinolonas suelen clasificarse por «generaciones», según sus objetivos antimicrobianos (fig. 33.3). La quinolona no fluorada, el *ácido nalidíxico*, se considera de primera generación y tiene un reducido espectro de acción contra microorganismos susceptibles, limitados habitualmente al tracto urinario. La *ciprofloxacina* y la *norfloxacina* se asignan a la segunda generación por su actividad contra los microorganismos Gram negativo y las bacterias atípicas. Además, estas fluoroquinolonas consiguen una penetración intracelular importante que permite el tratamiento de aquellas infecciones causadas por bacterias

que permanecen durante una parte o la totalidad de su ciclo vital en el interior de una célula huésped (p. ej., *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Legionella*). La *levofloxacina* se incluye en la tercera generación por su mayor actividad contra las bacterias Gram positivas. Finalmente, la cuarta generación cuenta sólo con la *moxifloxacina*, que es activa frente a los microorganismos anaerobios y Gram positivo.

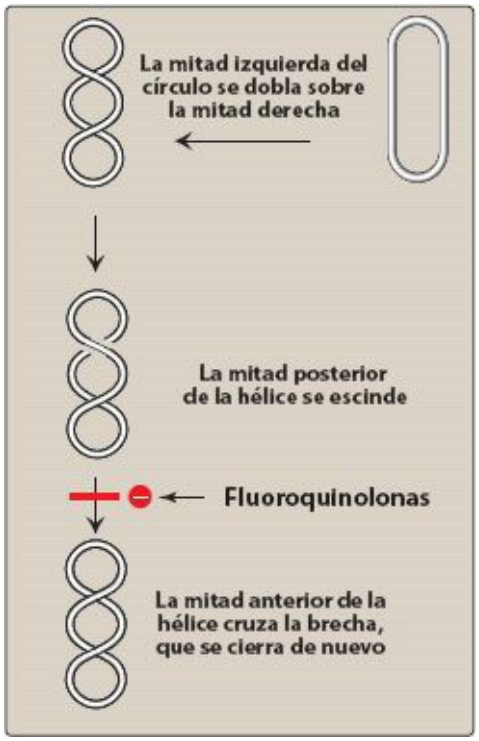


Figura 33.2
Acción de la ADN topoisomerasa de tipo II.

C. Ejemplos de las fluoroquinolonas clínicamente útiles

1. **Ciprofloxacina:** Los niveles séricos que se consiguen con la *ciprofloxacina* son eficaces frente a muchas infecciones sistémicas, con la excepción de las infecciones graves por *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina* (SARM), enterococos y neumococos (fig. 33.4). La *ciprofloxacina* útil en el tratamiento de las infecciones producidas por muchas Enterobacteriaceas y otros bacilos Gram negativo. Por ejemplo, la diarrea del viajero causada por *E. coli*. También es el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento del carbunco. Es la fluoroquinolona más potente para las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, razón por la que se utiliza en el tratamiento de las infecciones por este patógeno en la fibrosis quística. También es una alternativa a fármacos más tóxicos, como los aminoglucósidos. Puede actuar sinérgicamente con los β-lactámicos y es útil en el tratamiento de la tuberculosis resistente.

2. **Norfloxacina:** La *norfloxacina* es eficaz contra microorganismos Gram negativo (incluido *P. aeruginosa*) y Gram positivo en las ITU complicadas y no complicadas y en la prostatitis. No es eficaz para tratar las infecciones sistémicas.

3. **Levofloxacina:** La *levofloxacina* es un isómero de la *ofloxacina*, al que ha reemplazado en gran parte en la clínica. Puede utilizarse en el tratamiento de la prostatitis por *E. coli* y las enfermedades de transmisión sexual, con la excepción de la sífilis, y también como tratamiento alternativo en los pacientes con gonococia. Además, debido a su amplio espectro de acción, la *levofloxacina* se usa en una amplia gama de infecciones, como las cutáneas, la sinusitis aguda,

las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, y la neumonía extrahospitalaria o nosocomial. La *levofloxacina* tiene una excelente actividad contra las infecciones respiratorias por *S. pneumoniae*.

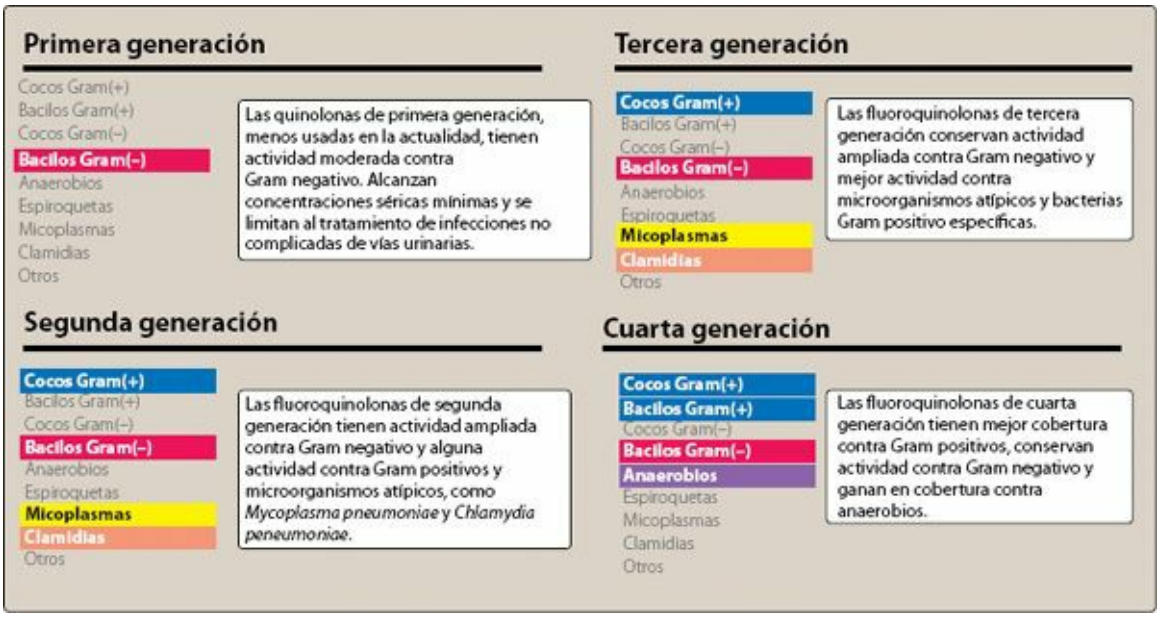


Figura 33.3
Resumen del espectro antimicrobiano de las quinolonas. [Nota: el espectro antimicrobiano de un determinado fármaco puede diferir de la generalización mostrada en esta figura.]

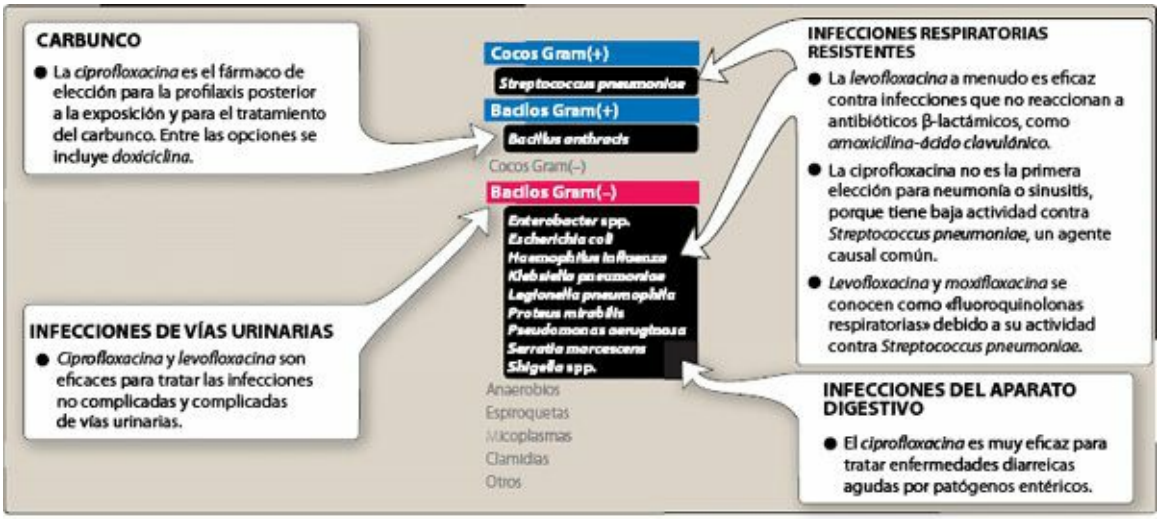


Figura 33.4
Aplicaciones terapéuticas típicas de la ciprofloxacina.

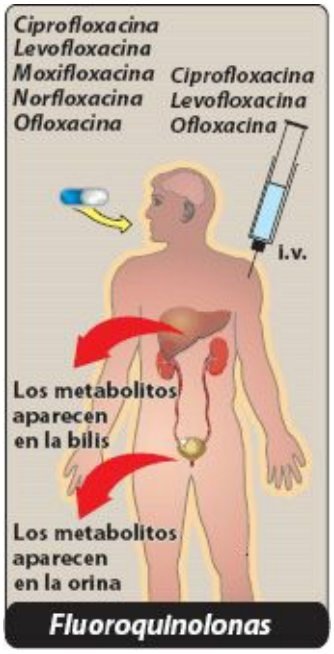


Figura 33.5
Administración y destino de las fluoroquinolonas.

4. **Moxifloxacina:** La *moxifloxacina* no sólo tiene una mayor actividad frente a los microorganismos Gram positivo (p. ej., *S. pneumoniae*), sino también una actividad excelente contra muchos anaerobios. Su acción frente a *P. aeruginosa* es muy débil.

D. Resistencia

Cuando se introdujeron las fluoroquinolonas se creyó que no aparecerían resistencias. Aunque no se han descrito resistencias mediadas por plásmidos, lamentablemente han surgido cepas resistentes de SARM, *Pseudomonas*, estafilococos negativos a coagulasa y enterococos como consecuencia de mutaciones cromosómicas. Entre las diferentes quinolonas existen resistencias cruzadas debidas a los mecanismos siguientes:

1. **Alteración del blanco:** Las mutaciones en la ADN girasa bacteriana se han asociado con una disminución de la afinidad por las fluoroquinolonas. La topoisomerasa IV también experimenta mutaciones. La resistencia se asocia a menudo con mutaciones en la girasa y la topoisomerasa IV.

2. **Disminución de la acumulación:** La disminución de la concentración de los fármacos en el interior de la célula bacteriana obedece a dos mecanismos. Uno de ellos es el descenso en el número de porinas proteicas en la membrana externa de las células resistentes, que dificulta el acceso de los fármacos a las topoisomerasas intracelulares. El otro mecanismo se asocia con un sistema de bomba de salida, dependiente de energía, en la membrana de la célula.

E. Farmacocinética

1. **Absorción:** Sólo se absorbe del 35 al 70% de la *norfloxacina* que se administra por v.o., en comparación con el 85-95% de las otras fluoroquinolonas (fig. 33.5). Se dispone de preparados de administración i.v. de *ciprofloxacina, levofloxacina* y *ofloxacina.* La administración de las fluoroquinolonas con *sucralfato,* o bien con antiácidos que contengan aluminio o magnesio, o con suplementos dietéticos de hierro o zinc, puede interferir en la absorción de estos fármacos antibacterianos. Se ha observado que el calcio y otros cationes divalentes interfieren también en

la absorción de estos fármacos (fig. 33.6). Las fluoroquinolonas con semividas más prolongadas (*levofloxacina* y *moxifloxacina*) permiten la administración una vez al día.

2. **Destino:** La unión a las proteínas plasmáticas oscila del 10 al 40%. [Nota: las concentraciones plasmáticas de *norfloxacina* libre son insuficientes para el tratamiento de las infecciones sistémicas.] Las fluoroquinolonas se distribuyen bien en todos los líquidos y tejidos corporales; en el tejido óseo, la orina, el riñón y el tejido prostático se alcanzan concentraciones elevadas, pero no en el líquido prostático. Las concentraciones en el pulmón superan a las del suero. La penetración en el líquido cefalorraquídeo es escasa, a excepción de la *ofloxacina*, cuyas concentraciones pueden ser hasta un 90% de las séricas. Las fluoroquinolonas también se acumulan en los macrófagos y en los leucocitos polimorfonucleares, y son eficaces frente a microorganismos intracelulares como *Legionella pneumophila*. Se eliminan por vía renal, por lo tanto, la dosis se debe ajustar cuando se produzcan cambios de la función renal. La *Moxifloxacina* se excreta principal-mente por el hígado, y no se requiere un ajuste de dosis con la disminución del funcionamiento renal.

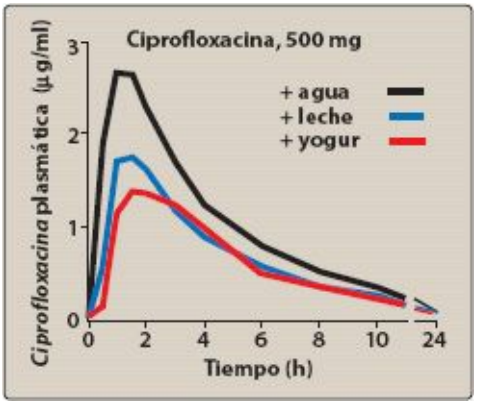


Figura 33.6
Efectos del calcio de la dieta sobre la absorción de la *ciprofloxacina*.

F. Reacciones adversas

En general, estos fármacos son muy bien tolerados. Las acciones tóxicas observadas con las fluoroquinolonas son similares a las del *ácido nalidíxico* (fig. 33.7).

1. **Aparato digestivo:** Los efectos adversos más comunes de las fluoroquinolonas son náuseas, vómitos y diarrea, que se observan en el 3-6% de los pacientes.

2. **Problemas del sistema nervioso central:** Los efectos más importantes de las fluoroquinolonas sobre el sistema nervioso central (SNC) son las cefaleas y los mareos o el aturdimiento. Deben emplearse con precaución en los pacientes que presentan trastornos del SNC, como epilepsia. [Nota: la *ciprofloxacina* interfiere en el metabolismo de la *teofilina* y puede provocar convulsiones.]

3. **Fototoxicidad:** A los pacientes que toman fluoroquinolonas se les aconseja que eviten la exposición excesiva al sol y que se apliquen filtros solares; es posible que estos filtros no consigan una protección completa y al primer signo de fototoxicidad es aconsejable suspender el fármaco.

4. **Problemas del tejido conjuntivo:** Deben evitarse las fluoroquinolonas en el embarazo, en las madres lactantes y en los niños menores de 18 años, ya que se han observado erosiones del cartílago articular (artropatía) en animales de experimentación inmaduros. [Nota: los niños con

fibrosis quística que reciben *ciprofloxacina* presentan escasos problemas de este tipo, aunque está indicado un control cuidadoso.] En los adultos, las fluoroquinolonas ocasionan roturas tendinosas en algunas raras ocasiones. En 2008, la FDA agregó una advertencia de recuadro negro al empaque de las fluoroquinolonas acerca de mayor riesgo de tendonitis o ruptura tendinosa con el uso sistémico, no con el uso oftálmico ni ótico. El tendón de Aquiles es el sitio más frecuente de los problemas mencionados. Este efecto adverso puede ocurrir durante el tratamiento con fluoroquinolona, o hasta varios meses después de completarlo. El riesgo de tendonitis o ruptura tendinosa relacionado con el uso de fluoroquinolonas aumenta en pacientes de más de 60 años de edad, que reciben tratamiento simultáneo con corticoesteroides, y receptores de trasplantes renales, cardiacos o pulmonares.

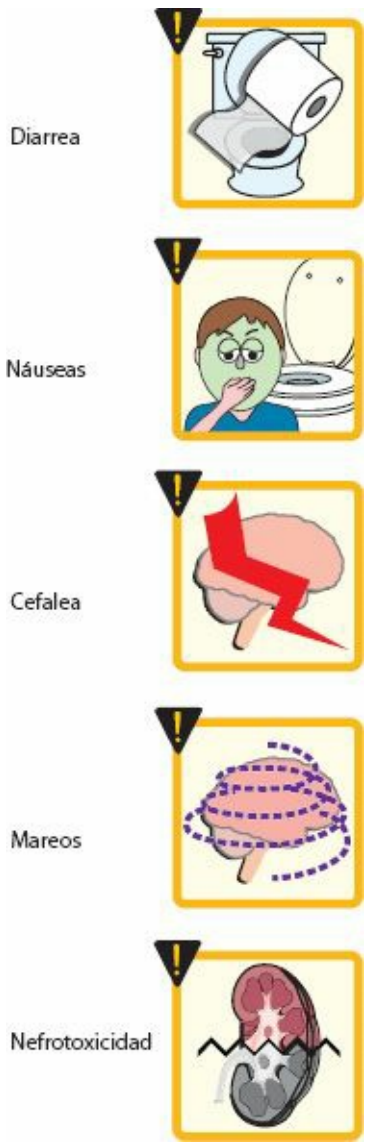


Figura 33.7
Algunas reacciones adversas a las fluoroquinolonas.

5. **Contraindicaciones:** La *moxifloxacina* puede prolongar el intervalo QT y, por lo tanto, no debe usarse en los pacientes predispuestos a las arritmias o que toman antiarrítmicos.
6. **Interacciones farmacológicas:** Antes se ha comentado aquí el efecto de los antiácidos y los cationes sobre la absorción de estos fármacos. La *ciprofloxacina* y la *ofloxacina* pueden hacer aumentar las concentraciones séricas de *teofilina* por inhibición de su metabolismo (fig. 33.8). Esto no ocurre con las fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación, que pueden elevar las

concentraciones séricas de *warfarina, cafeína* y *ciclosporina.*

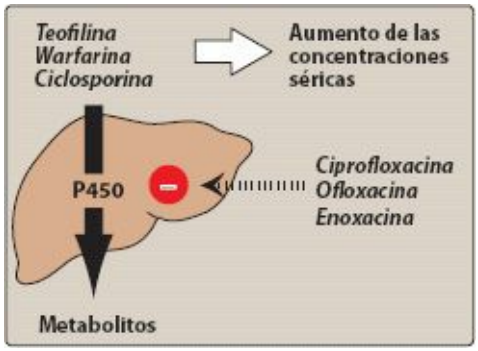


Figura 33.8
Interacciones farmacológicas con las fluoroquinolonas.

II. GENERALIDADES DE LOS ANTAGONISTAS DEL FOLATO

Las enzimas que requieren cofactores derivados del folato son esenciales para la síntesis de purinas y pirimidinas (precursoras de ARN y ADN) y de otros compuestos necesarios para el crecimiento y la replicación celulares. Las células no pueden crecer o dividirse, pues, en ausencia de folato. Para sintetizar el derivado crítico del folato, el ácido tetrahidrofólico, el ser humano debe obtener primero el folato preformado en forma de ácido fólico en la dieta. En cambio, muchas bacterias son impermeables al ácido fólico y a otros folatos y, por lo tanto, dependen de su capacidad para sintetizar el folato *de novo*. Las sulfa-midas son una familia de antibióticos que inhiben esta síntesis de folato *de novo.* Un segundo tipo de antagonistas del folato, la trimetoprima, impide que los microorganismos conviertan el ácido dihidrofólico en ácido tetrahidrofólico, pero tiene un efecto mínimo sobre la capacidad de las células humanas para realizar esta conversión. Tanto las sulfamidas como la trimetoprima interfieren en la capacidad de división de las bacterias infectantes. La combinación de la sulfamida *sulfametoxazol* con la *trimetoprima* (esta combinación anteriormente recibía el nombre de *cotrimoxazol*) es sinérgica y se utiliza como tratamiento eficaz para una serie de infecciones bacterianas.



Figura 33.9
Inhibición de la síntesis del tetrahidrofolato por las sulfamidas y la trimetoprima.

III. SULFAMIDAS

Los fármacos sulfamídicos raras veces se prescriben solos, excepto en los países en vías de desarrollo, donde se emplean por su bajo costo y su eficacia en ciertas infecciones bacterianas, como el tracoma y las infecciones urinarias. Sin embargo, cuando se introdujo la combinación *trimetoprima-sulfametoxazol*, a mediados de la década de 1970, se produjo un renovado interés por las sulfamidas. Los fármacos sulfamídicos difieren entre sí no sólo en sus propiedades fisicoquímicas, sino también en su farmacocinética.

A. Mecanismo de acción

En muchos microorganismos, el ácido dihidrofólico se sintetiza a partir del ácido *p*-aminobenzoico (PABA), la pteridina y el glutamato (fig. 33.9). Todas las sulfamidas que se utilizan actualmente son análogos sintéticos del PABA. Por su similitud estructural con el PABA, las sulfamidas compiten con este sustrato por la enzima bacteriana dihidropteroato sintetasa, inhibiendo así el ácido dihidrofólico bacteriano y la formación de sus cofactores esenciales. Los fármacos sulfamídicos, incluida la combinación *trimetoprima-sulfametoxazol*, son bacteriostáticos.

B. Espectro antibacteriano

Los fármacos sulfamídicos son activos frente a determinadas enterobacterias en el tracto urinario y frente a *Nocardia*. Además, la *sulfadiazina* en combinación con la *pirimetamina*, inhibidora de la dihidrofolato reductasa, es el tratamiento de elección para la toxoplasmosis y el paludismo resistente a cloroquina.

C. Resistencia

Sólo son sensibles a las sulfamidas los microorganismos que cubren sus necesidades de folato sintetizándolo *de novo*. El ser humano sintetiza cofactores críticos del folato a partir del ácido fólico de la dieta, y por lo tanto no se ve afectado por la acción de las sulfamidas; de igual modo, las bacterias que obtienen folatos a partir del ambiente presentan una resistencia natural a estos fármacos. La resistencia adquirida a los fármacos sulfamídicos puede surgir a partir de la transferencia de plásmidos o por mutaciones aleatorias. [Nota: los microorganismos resistentes a un miembro de esta familia de fármacos son resistentes a todos ellos.] La resistencia es generalmente irreversible y puede deberse a: *1)* alteración de la dihidropteroato sintetasa; *2)* disminución de la permeabilidad celular a los fármacos sulfamídicos, o *3)* aumento de producción del sustrato natural, el PABA.

D. Farmacocinética

1. **Administración:** Después de la administración oral, la mayoría de los fármacos sulfamídicos se absorben bien en el intestino delgado (fig.33.10). La *sulfasalazina* es una excepción, porque no se absorbe por v.o. y, por lo tanto, se reserva para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa). [Nota: la flora intestinal local disocia la *sulfasalazina* en sulfa-piridina y 5-aminosalicilato; este último es el responsable de la acción antiinflamatoria. La absorción de la *sulfapiridina* puede ocasionar toxicidad en los pacientes que son acetiladores lentos (v. más adelante).] Las sulfamidas i.v. se reservan generalmente para los pacientes que no pueden recibirlas por v.o.; no suelen aplicarse tópicamente debido al riesgo de sensibilización. Sin embargo, en las unidades de quemados, las cremas de *sulfadiazina argéntica* o *acetato de mafenida* han sido eficaces en la reducción de la sepsis asociada a las quemaduras porque impiden la colonización de las bacterias, aunque pueden aparecer sobreinfecciones con patógenos resistentes u hongos. [Nota: la *sulfadiazina argéntica* es preferible a la *mafenida*, porque la aplicación de esta última provoca dolor y puede ser absorbida en los pacientes quemados, con riesgo de desequilibrio acido-básico.]

2. **Distribución:** Los fármacos sulfamídicos se unen a la albúmina sérica en la circulación, donde el grado de unión depende del pK_a de cada fármaco. En general, cuanto más bajo sea el pK_a, mayor es la unión. Los fármacos sulfamídicos se distribuyen por toda el agua corporal y penetran bien en el líquido cefalorraquídeo, incluso en ausencia de inflamación. Pueden atravesar también la barrera placentaria y penetrar en los tejidos fetales.

3. **Metabolismo:** Los fármacos sulfamídicos se acetilan principalmente en el hígado. El producto resultante acetilado está desprovisto de actividad antimicrobiana, pero conserva el potencial tóxico porque precipita a un pH neutro o ácido. Esto produce cristaluria «formación de cálculos» y un posible daño renal.

4. **Excreción:** Las sulfamidas son eliminadas por filtración glomerular. En caso de insuficiencia renal se acumula el fármaco original y sus metabolitos. Las sulfamidas pueden eliminarse también a través de la leche.

E. Efectos adversos

1. **Cristaluria:** La nefrotoxicidad aparece como consecuencia de la cristaluria (fig. 33.11). Este problema se previene con una hidratación suficiente y con la alcalinización de la orina, que disminuyen la concentración del fármaco y promueven su ionización. Los fármacos como el *sulfafurazol* y el *sulfametoxazol* son más solubles al pH urinario que las sulfamidas más antiguas (p. ej., *sulfadiazina*), y menos propensos a causar cristaluria.
2. **Hipersensibilidad:** Las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo los exantemas, el angioedema y el síndrome de Stevens-Johnson, son bastante frecuentes. Este último aparece sobre todo con los fármacos de acción prolongada. Cuando los pacientes informan episodios previos de alergia a sulfas, es vital obtener una descripción de la reacción a fin de orientar el tratamiento apropiado.
3. **Trastornos hematopoyéticos:** En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede aparecer anemia hemolítica, así como granulocitopenia y trombocitopenia.
4. **Ictericia nuclear:** Este trastorno, que puede observarse en los recién nacidos, se debe a que los fármacos sulfamídicos desplazan a la bilirrubina de sus lugares de unión en la albúmina sérica. La bilirrubina libre puede pasar entonces al SNC, ya que la barrera hematoencefálica no está plenamente desarrollada a esta edad.

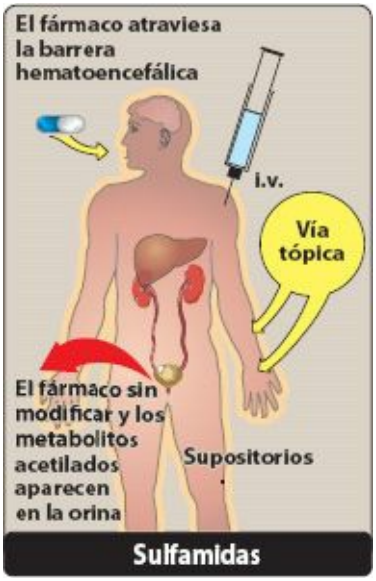


Figura 33.10
Administración y destino de las sulfamidas.

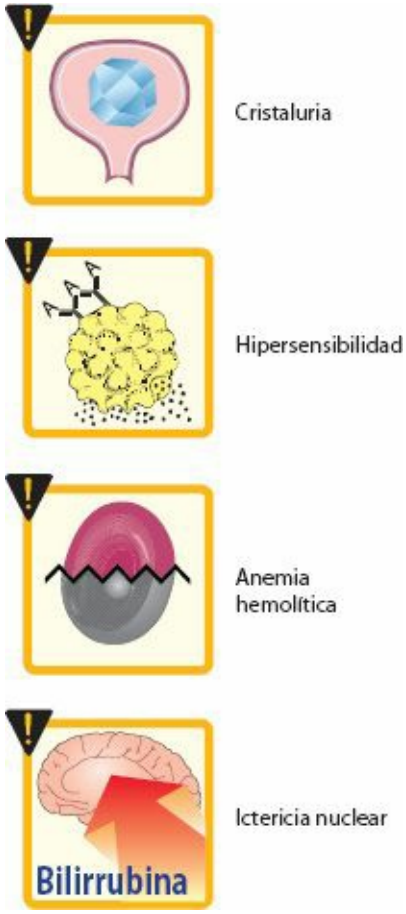


Figura 33.11
Algunas reacciones adversas a las sulfamidas.

5. **Potenciación de fármacos:** El desplazamiento de sus lugares de unión en la albúmina sérica puede provocar la potenciación transitoria del efecto hipoglucemiante de la *tolbutamida* o del efecto anti-coagulante de la *warfarina*. Las concentraciones de *metotrexato* libre también pueden aumentar a causa de dicho desplazamiento.
6. **Contraindicaciones:** Debido al riesgo de ictericia nuclear, las sulfamidas no deben administrarse a los recién nacidos y lactantes menores de 2 meses, ni a las embarazadas a término. No deben prescribirse sulfamidas a los pacientes que reciben *metenamina* para una ITU, ya que éstas se condensan con el formaldehído (fig. 33.12).

IV. TRIMETOPRIMA

La *trimetoprima*, un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa bacteriana, presenta un espectro antibacteriano similar al de las sulfamidas. Suele combinarse con *sulfametoxazol*, y forma el *cotrimoxazol*.

A. Mecanismo de acción

La forma activa del folato es el derivado tetrahidro, que se forma por reducción del ácido dihidrofólico por la dihidrofolato reductasa. Esta reacción enzimática (v. fig. 33.9) es inhibida por la trimetoprima, que disminuye la disponibilidad de las coenzimas tetrahidrofolato que se requieren para la síntesis de purina, pirimidina y aminoácidos. La reductasa bacteriana tiene una afinidad mucho mayor por la *trimetoprima* que la enzima de los mamíferos, y esto explica la toxicidad selectiva del fármaco. [Nota: como ejemplos de otros fármacos que funcionan como inhibidores de la folato reductasa cabe citar la *pirimetamina*, que se utiliza con las sulfamidas para

tratar las infecciones parasitarias, y el *metotrexato,* que se em-plea en el tratamiento del cáncer, la artritis reumatoide y la psoriasis.]

B. Espectro antibacteriano

El espectro antibacteriano de la *trimetoprima* es similar al del *sulfametoxazol*. Sin embargo, el primero es de 20 a 50 veces más potente que la sulfamida. La *trimetoprima* puede utilizarse aisladamente para el tratamiento de las ITU agudas, así como de la prostatitis bacteriana (aunque para este fin son preferibles las fluoroquinolonas) y la vaginitis.

C. Resistencia

En las bacterias Gram negativas, la resistencia se debe a la presencia de una dihidrofolato reductasa alterada, que tiene menor afinidad por la *trimetoprima*. La sobreproducción de la enzima también puede originar resistencia por disminución de la permeabilidad al fármaco.

D. Farmacocinética

La semivida de la *trimetoprima* es similar a la del *sulfametoxazol*. Sin embargo, el fármaco es una base débil y las concentraciones más elevadas se alcanzan en los líquidos prostático o vaginal, relativamente ácidos. También penetra en el líquido cefalorraquídeo. La *trimetoprima* experimenta una cierta *O*-metilación, pero la mayor parte del fármaco se elimina sin cambios a través de la orina.

E. Efectos adversos

La *trimetoprima* puede producir los efectos del déficit de ácido fólico, que consisten en anemia megaloblástica, leucocitopenia y granulocitopenia, especialmente en las embarazadas y en los pacientes con dietas muy deficitarias. Estos trastornos hematológicos pueden revertir si se administra simultáneamente *ácido folínico,* que no penetra en las bacterias.



Figura 33.12
Contraindicación del tratamiento con sulfamidas.

V. TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL

La actividad antimicrobiana de la combinación de *trimetoprima* y *sulfametoxazol*, antes denominada *cotrimoxazol,* es mayor que la de las cantidades equivalentes de uno u otro fármaco administradas por separado (fig. 33.13). Esta combinación se eligió debido a la similitud entre las semividas de los dos fármacos.

A. Mecanismo de acción

La actividad antimicrobiana sinérgica de esta combinación se debe a que inhibe dos pasos secuenciales en la síntesis del ácido tetrahidrofólico. El *sulfametoxazol* inhibe la incorporación del

PABA a los precursores del ácido tetrahidrofólico, y la *trimetoprima* evita la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato (v. fig. 33.9).

B. Espectro antibacteriano

La combinación *trimetoprima-sulfametoxazol* tiene un espectro de acción antibacteriana más amplio que el de las sulfamidas (fig. 33.14). Es eficaz para tratar las ITU y las infecciones de las vías respiratorias, así como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y las infecciones sistémicas por *Salmonella* resistente a *ampicilina* o a *cloranfenicol*. Tiene actividad contra SARM, y puede ser particularmente útil contra infecciones cutáneas y de tejidos blandos por este microorganismo adquiridas en la comunidad. Es el fármaco de elección contra infecciones causadas por cepas susceptibles de *Nocardia* y *Stenotrophomonas maltophilia.*

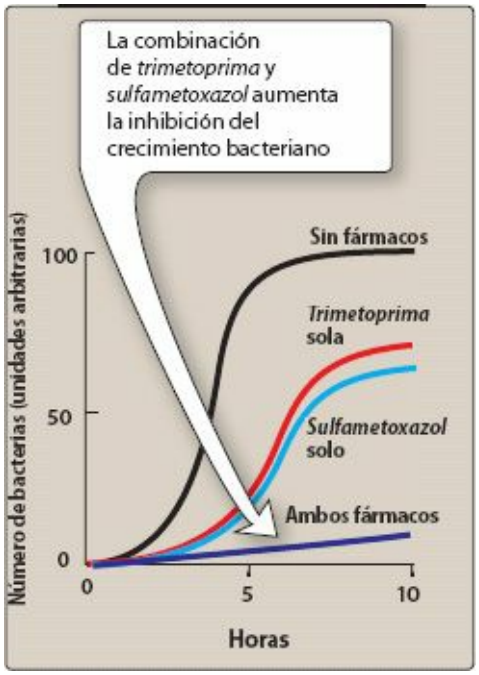


Figura 33.13
Sinergia entre la *trimetoprima* y el *sulfametoxazol* para inhibir el crecimiento de *Escherichia coli*.

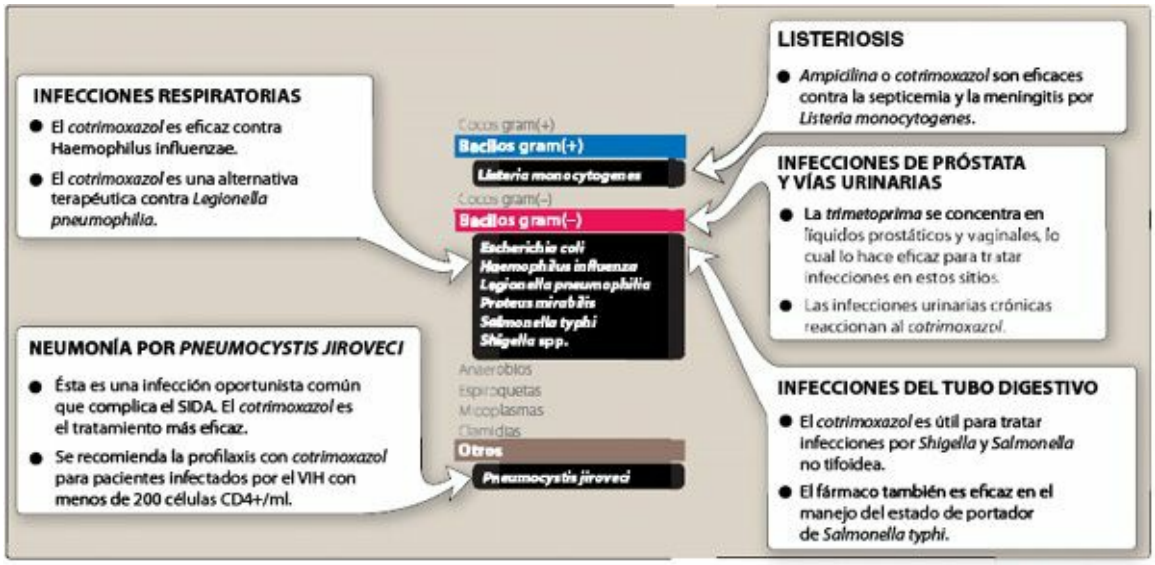


Figura 33.14
Aplicaciones terapéuticas típicas de *sulfametoxazol trimetoprima.*

C. Resistencia

La resistencia a la combinación *trimetoprima-sulfametoxazol* es menos frecuente que la de cualquiera de los dos fármacos por separado, ya que para que se produzca es necesario que los patógenos sean resistentes simultáneamente a ambos agentes.

D. Farmacocinética

La *trimetoprima* es más liposoluble que el *sulfametoxazol* y tiene un volumen de distribución mayor. Al administrar 1 parte de *trimetoprima* por 5 partes de *sulfametoxazol*, la proporción que se alcanza en plasma es de 20 partes de *sulfametoxazol* por 1 de *trimetoprima*, que resulta óptima para el efecto antibiótico. La combinación *trimetoprima-sulfametoxazol* se administra generalmente por v.o. (fig. 33.15). Una excepción es la administración i.v. en pacientes con neumonía grave por *P. jiroveci*, o en los que no pueden ingerir el preparado. Ambos fármacos se distribuyen completamente por el organismo. La *trimetoprima* se concentra en el medio relativamente ácido de los líquidos prostático y vaginal, y por esto se emplea la combinación *trimetoprima-sulfametoxazol* en las infecciones de dichos lugares. Ambos fármacos originales y sus metabolitos se eliminan a través de la orina.

E. Efectos adversos

1. **Dermatológicos:** Las reacciones cutáneas son muy frecuentes, y pueden ser intensas en los ancianos (fig. 33.16).
2. **Gastrointestinales:** No es raro que aparezcan náuseas, vómitos, glositis y estomatitis.
3. **Hematológicos:** Pueden producirse anemia megaloblástica, leucocitopenia y trombocitopenia. Todos estos efectos revierten con la administración simultánea de *ácido folínico*, que protege al paciente y no penetra en los microorganismos. En los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa puede producirse anemia hemolítica por la acción del *sulfametoxazol*.
4. **Pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):** En los pacientes inmunodeprimidos que presentan una neumonía por *P. jiroveci*, el fármaco produce con frecuencia fiebre, exantemas, diarrea y/o pancitopenia.
5. **Interacciones farmacológicas:** En los pacientes que toman simultáneamente *trimetoprima* y *warfarina* se ha descrito la prolongación del tiempo de protrombina. La semivida plasmática de la *fenitoína* aumenta por inhibición de su metabolismo. Los niveles de *metotrexato* pueden elevarse porque el *sulfametoxazol* lo desplaza de sus lugares de unión a la albúmina.

VI. ANTISÉPTICOS/ANTIMICROBIANOS DEL TRACTO URINARIO

Las infecciones del tracto urinario en las mujeres en edad fértil y en los ancianos (generalmente cistitis y pielonefritis agudas sin complicaciones) son uno de los problemas más frecuentes que afronta el médico de asistencia primaria. *Escherichia coli* es el patógeno más común y causa cerca del 80% de las ITU superiores e inferiores no complicadas. *Staphylococcus saprophyticus* es el segundo patógeno que causa ITU; otros microorganismos frecuentes son *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Estas infecciones pueden tratarse con cualquier fármaco del grupo de los antisépticos del tracto urinario, por ejemplo, la *metenamina*, la *nitrofurantoína* y una quinolona, el *ácido nalidíxico*. Estos fármacos no alcanzan concentraciones antibacterianas en la circulación, pero pueden erradicar eficazmente los microorganismos en la orina porque se concentran en ella.

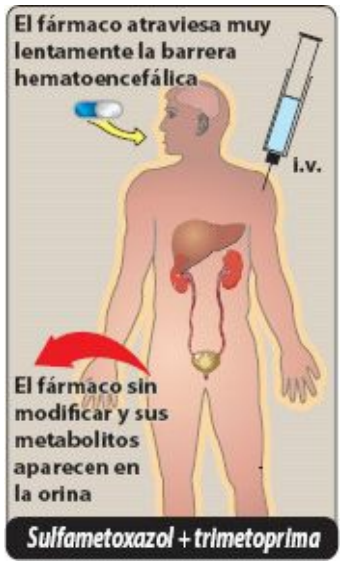


Figura 33.15
Administración y destino de la combinación *sulfametoxazol + trimetoprima*.

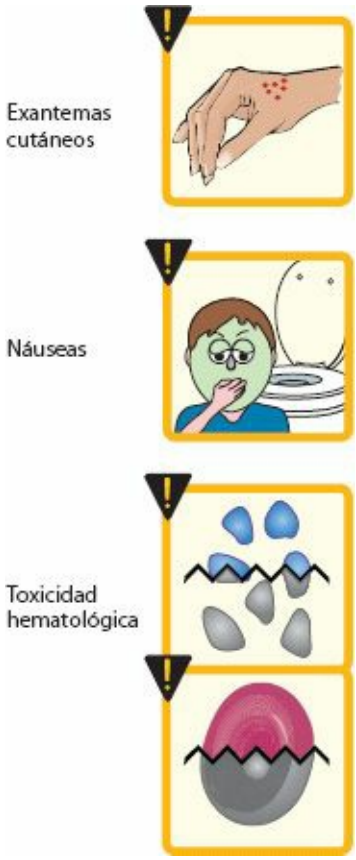


Figura 33.16
Algunas reacciones adversas a la combinación *sulfametoxazol + trimetoprima*.

A. Metenamina

1. **Mecanismo de acción:** Para poder actuar, la *metenamina* ha de descomponerse a un pH ácido urinario, igual o inferior a 5,5, y producir formaldehído, que es tóxico para la mayoría de las bacterias (fig. 33.17). La reacción es lenta, pues para lograr una descomposición del 90% se necesitan 3 h. La *metenamina* no debe usarse en los pacientes con sondas vesicales a permanencia. Las bacterias no desarrollan resistencia al formaldehído. [Nota: la *metenamina* se formula a menudo con un ácido débil, como el mandélico o el hipúrico.]

2. **Espectro antibacteriano:** La *metenamina* se utiliza principalmente para el tratamiento supresor crónico. Las bacterias que descomponen la urea, como *Proteus* spp., suelen ser resistentes a la acción de la *metenamina*. Este fármaco se emplea para el tratamiento de las ITU bajas, pero no es eficaz en las ITU altas.

3. **Farmacocinética:** La *metenamina* se administra por v.o. Además del formaldehído, en la vejiga se produce ion amonio. Como el hígado metaboliza rápidamente el amoníaco para formar urea, l a *metenamina* está contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática, porque los niveles elevados de iones amonio circulantes serían tóxicos para el SNC. La *metenamina* se distribuye por todos los líquidos corporales, pero no se descompone a un pH de 7,4 y no se produce toxicidad sistémica. Se elimina por la orina.

4. **Efectos adversos:** El principal efecto adverso del tratamiento con *metenamina* consiste en molestias gastrointestinales, aunque a dosis altas puede aparecer albuminuria, hematuria y exantemas. El *mandelato de metenamina* está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal, porque puede precipitar el ácido mandélico. [Nota: las sulfamidas reaccionan con el formaldehído y no deben utilizarse simultáneamente con la *metenamina*. Esa combinación eleva el riesgo de cristaluria y antagonismo mutuo.]

B. Nitrofurantoína

El espectro antimicrobiano más reducido de la *nitrofurantoína* y su toxicidad explican por qué se emplea con menos frecuencia para tratar las ITU. Las bacterias sensibles reducen el fármaco a un agente activo que inhibe varias enzimas y lesiona el ADN. La actividad antibiótica es mayor en la orina ácida. El fármaco es bacteriostático. Es útil contra *E. coli*, pero otras bacterias Gram negativas comunes en el tracto urinario pueden ser resistentes. Los cocos Gram positivo son sensibles. Los efectos adversos consisten en molestias digestivas, neumonitis aguda y problemas neurológicos. Ha ocurrido fibrosis pulmonar intersticial en pacientes que reciben *nitrofurantoína* a largo plazo. Esto reviste importancia crucial, en particular en ancianos. Contraindicaciones: anuria, oliguria, deterioro significativo del funcionamiento renal (no debe usarse en pacientes con depuración de creatinina menor de 60 ml/min o creatinina sérica significativamente elevada), o embarazo a término o de 38 semanas o más.

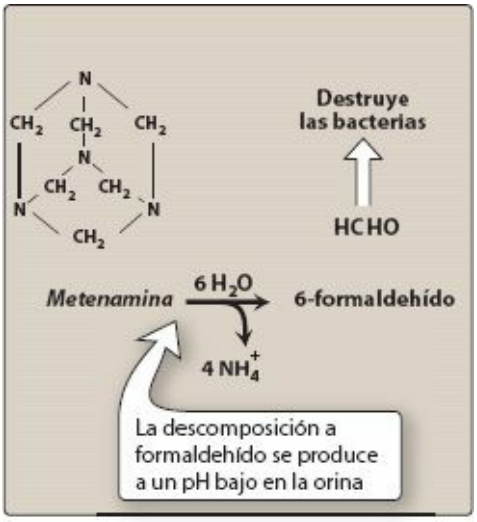


Figura 33.17
Formación de formaldehído a partir de *metenamina* en un pH ácido.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

33.1 Un hombre de 30 años recibe el diagnóstico de positividad al VIH. El recuento de CD4+ es de 200 células/mm^3 y la carga vírica es de 10.000 copias/ml. Además de recibir tratamiento antivírico, ¿cuál de los siguientes fármacos está indicado para protegerlo frente a la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*?

A. Trimetoprima.
B. Ciprofloxacina.
C. Trimetoprima-sulfametoxazol.
D. Clindamicina.
E. Sulfametoxazol.

Respuesta correcta = C. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol es el tratamiento estándar para los pacientes VIH^+ con recuentos de CD4+ iguales o inferiores a 200/mm^3. La trimetoprima no es eficaz en monoterapia. Puede utilizarse en combinación con dapsona. La clindamicina es eficaz frente a la neumonía ya desarrollada debida a este microorganismo, pero no se emplea como profilaxis por sus efectos adversos sobre el aparato digestivo. La ciprofloxacina carece de actividad contra este microorganismo.

33.2 Un hombre de 26 años se presenta con síntomas de gonococia. Dado que este proceso se asocia a menu do con una infección por *Chlamydia trachomatis*, ¿cuál de las siguientes quinolonas es la mejor opción de tratamiento?

A. Ciprofloxacina.
B. Ácido nalidíxico.
C. Norfloxacina.
D. Levofloxacina.
E. Moxifloxacina.

Respuesta correcta = D. La levofloxacina, una fluoroquinolona de tercera generación, tiene una actividad mayor frente a las infecciones respecto a los ejemplos de segunda generación, ciprofloxacina y norfloxacina. El ácido nalidíxico, una fluoroquinolona de primera generación, no es activo en estas afecciones. La moxifloxacina, una fluoroquinolona de cuarta generación, tampoco afecta a estos microorganismos atípicos.

33.3 ¿En cuál de las siguientes infecciones carece de eficacia la ciprofloxacina?

A. Infección del tracto urinario por una cepa de *Klebsiella* productora de β-lactamasa.
B. Neumonía por *Streptococcus pneumoniae.*
C. Exacerbación de la bronquitis crónica por *Moraxella catarrhalis.*
D. ITU por *Escherichia coli.*
E. ITU por *Pseudomonas aeruginosa.*

Respuesta correcta = B. La ciprofloxacina no posee suficiente actividad contra *S. pneumoniae*. Como no es un β-lactámico, la ciprofloxacina es eficaz para el tratamiento de las ITU causadas por microorganismos productores de β-lactamasa. La ciprofloxacina está indicado para el tratamiento del resto de infecciones enumeradas.

33.4 Las sulfamidas aumentan el riesgo de ictericia nuclear neonatal porque

A. disminuyen la producción de albúmina plasmática.
B. aumentan el ciclo metabólico de los hematíes.
C. inhiben el metabolismo de la bilirrubina.
D. compiten por los sitios de unión de la bilirrubina en la albúmina plasmática.
E. causan depresión de la médula ósea.

Respuesta correcta = D. El incremento de la liberación de la bilirrubina unida a la albúmina hace aumentar la concentración plasmática de bilirrubina libre, que puede penetrar en el SNC. Las sulfonamidas no causan los otros efectos de esta lista.

Antimicobacterianos 34

I. GENERALIDADES

Las micobacterias son bacterias delgadas de forma cilíndrica, con paredes ricas en lípidos que se tiñen mal con el colorante de Gram pero que, una vez teñidas, no se decoloran fácilmente al tratarlas con disolventes orgánicos acidificados; de aquí su calificativo de «resistentes al ácido». La infección micobacteriana más frecuente es la tuberculosis, que constituye la causa principal de muerte por infección en todo el mundo. Los miembros del género *Mycobacterium* pueden causar también la lepra, así como diversas infecciones humanas semejantes a la tuberculosis. Las infecciones micobacterianas son intracelulares y suelen generar lesiones granulomatosas, de crecimiento lento, que causan una importante destrucción tisular. El diagnóstico de tuberculosis puede establecerse por medio de la prueba cutánea de tuberculina estándar con derivado proteínico purificado (DPP) o de la prueba sanguínea llamada ensayo de liberación de interferón γ(ELIG), aprobada por la FDA en 2005.

Las ventajas de la prueba sanguínea son que sólo requiere una visita para realizarla y es menos susceptible a los resultados falso positivo a causa de vacunación con BCG o infección por micobacterias distintas de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, la prueba sanguínea cuesta más que la cutánea, si bien obvia el gasto de las radiografías y pruebas de laboratorio de seguimiento necesarias con la prueba cutánea de tuberculina. Actualmente existen cuatro fármacos de primera línea recomendados para el tratamiento antituberculoso (fig. 34.1). Los de segunda línea son menos eficaces, más tóxicos o no se han estudiado tan exhaustivamente; son útiles en los pacientes que no pueden tolerar los fármacos de primera línea o que están infectados por micobacterias resistentes a ellos.

II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA TUBERCULOSIS

Mycobacterium tuberculosis, miembro del grupo de las micobacterias, puede producir infecciones graves en el pulmón, el tracto genitourinario, los huesos y las meninges. La tuberculosis, al igual que otras infecciones micobacterianas, plantea algunos problemas terapéuticos. El microorganismo crece lentamente, y quizás deba tratarse la infección durante un período de 6 meses a 2 años. Los microorganismos resistentes surgen rápidamente, especialmente en los pacientes que han recibido un tratamiento anterior o que no siguen el protocolo terapéutico. Actualmente se estima que cerca de una tercera parte de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis*, y que 30 millones de personas padecen la enfermedad activa. A escala mundial, cada año aparecen 8 millones de nuevos casos, y cerca de 2 millones de individuos fallecen a consecuencia de la enfermedad.

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA TUBERCULOSIS

Etambutol MYAMBUTOL
Isoniazida (INH) NYDRAZID, OTROS
Pirazinamida PYRAZINAMIDE
Rifamicinas RIFADIN

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA TUBERCULOSIS (SEGUNDA LÍNEA)

Aminoglucósidos
Ácido aminosalicílico PASER
Capreomicina CAPASTAT SULFATE
Cicloserina SEROMYCIN
Etionamida TRECATOR
Fluoroquinolonas
Macrólidos

FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA LEPRA

Clofazimina LAMPRENE
Dapsona DAPSONE
Rifampina (*rifampicina*) RIFADIN

Figura 34.1
Resumen de los fármacos utilizados para tratar las infecciones micobacterianas.



Figura 34.2
Porcentaje acumulado de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a la *estreptomicina*.

A. Estrategias para afrontar la resistencia a los fármacos

Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a un determinado fármaco aparecen durante el tratamiento en monoterapia (con un solo fármaco). Por ejemplo, la figura 34.2 ilustra con qué rapidez desarrollan resistencia los pacientes que sólo reciben *estreptomicina*. Para retrasar o evitar la aparición de cepas resistentes, por lo tanto, el tratamiento de la tuberculosis se lleva a cabo con múltiples fármacos. *Isoniazida, rifampicina* (o *rifabutina* o *rifapentina*), *etambutol* y *pirazinamida* son los fármacos principales, o de «primera línea», por su eficacia y su aceptable grado de toxicidad. En la actualidad, sin embargo, ha aumentado el número de microorganismos multirresistentes a causa de la escasa colaboración de los pacientes y de otros factores. Se han identificado algunas bacterias que presentan resistencia hasta a siete agentes antituberculosos. Por esta razón, y aunque las pautas de tratamiento varían en cuanto a su duración y a los fármacos empleados, siempre incluyen un mínimo de dos, preferiblemente ambos bactericidas (v. pág. 370). La combinación de fármacos debe prevenir la aparición de cepas resistentes. La pauta multifarmacológica proseguirá hasta bastante después de que hayan desaparecido los síntomas clínicos con el objetivo de erradicar los microorganismos que persistan. Por ejemplo, la fase

intensiva inicial del tratamiento quimioterapéutico breve antituberculoso incluye la administración d e *isoniazida*, *rifampicina*, *etambutol* y *pirazinamida* durante 2 meses, y luego *isoniazida y rifampicina* durante los 4 meses siguientes (la «fase de continuación»; fig. 34.3). En los pacientes con antecedentes de tuberculosis, o si se sospecha que el proceso es multirresistente, pueden añadirse más fármacos a los de primera línea antes de conocer los datos de sensibilidad. Los fármacos añadidos incluyen normalmente un aminoglucósido (*estreptomicina*, *kanamicina* o *amikacina*) o *capreomicina* (fármacos inyectables), una fluoroquinolona, y quizás un fármaco antituberculoso de segunda línea, como la *cicloserina*, la *etionamida* o el *ácido para-aminosalicílico*. Una vez conocidos los datos de sensibilidad, la pauta farmacológica puede ajustarse de manera individual. La colaboración de éste suele ser escasa cuando las pautas con múltiples fármacos duran 6 meses o más. Una estrategia adecuada para mejorar dicha colaboración es la del «tratamiento con observación directa» (TOD), que consiste en supervisar y observar directamente al paciente mientras toma la medicación. Se ha visto que el método TOD disminuye la resistencia a los fármacos, así como las tasas de recaídas y mortalidad, y mejora los porcentajes de curación. La mayoría de las organizaciones sanitarias locales y estatales ofrecen servicios TOD.

B. Isoniazida

La *isoniazida*, una hidrazida del ácido isonicotínico, es un análogo sintético de la piridoxina. Es el fármaco antituberculoso más potente, aunque no se administra nunca como agente único en el tratamiento de la tuberculosis activa. Su introducción revolucionó el tratamiento de esta enfermedad.

1. Mecanismo de acción: La *isoniazida*, también denominada *INH*, es un profármaco que se activa gracias a la acción de una catalasa-peroxidasa micobacteriana (KatG). Los datos genéticos y bioquímicos disponibles apuntan a la implicación de al menos dos enzimas diana diferentes para la *isoniazida* en el sistema de ácidos grasos sintetasa tipo II que interviene en la producción de los ácidos micólicos. [Nota: el ácido micólico pertenece a una clase particular de ácidos grasos β-hidroxilados, de cadena muy larga, que se localizan en las paredes celulares de las micobacterias. La disminución de la síntesis del ácido micólico coincide con la pérdida de la resistencia al ácido tras la exposición a la *isoniazida*.] Las enzimas blanco son la proteína reductasa transportadora de enoilosacilos (InhA) y una β-cetoacil-ACP sintetasa (KasA). El fármaco activado se une de forma covalente a estas enzimas, que son esenciales para la síntesis del ácido micólico, y las inhibe.

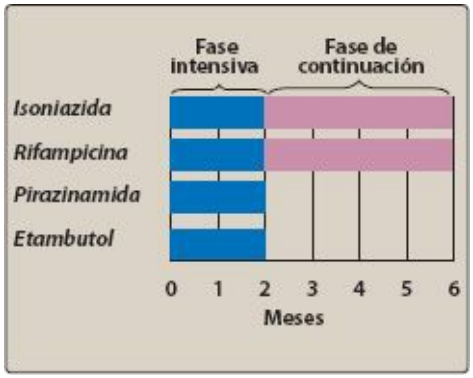


Figura 34.3
Una de las pautas recomendadas con múltiples fármacos para el tratamiento de la tuberculosis.

2. Espectro antibacteriano: Para los bacilos en la fase inactiva, la *isoniazida* es bacteriostática; en cambio, para los microorganismos que se dividen rápidamente, es bactericida. Es eficaz contra las

bacterias intracelulares. La *isoniazida* es específica para el tratamiento de la tuberculosis, aunque *Mycobacterium kansasii* (un microorganismo que causa el 3% de los procesos clínicos conocidos como tuberculosis) puede ser sensible a dosis elevadas del fármaco. Cuando se utiliza sola, surgen rápidamente bacilos resistentes.

3. **Resistencia:** Se asocia con varias mutaciones cromosómicas diferentes, cada una de las cuales da lugar a uno de los siguientes fenómenos: mutación o deleción de KatG (con producción de mutantes incapaces de activar el profármaco); mutaciones variables de la proteína transportadora de acilos; o sobreexpresión de InhA. No se produce resistencia cruzada entre la *isoniazida* y otros fármacos antituberculosos.

4. **Farmacocinética:** La *isoniazida* se absorbe fácilmente por v.o. La absorción se altera si se administra el fármaco con los alimentos, en especial con carbohidratos, o con antiácidos que contienen aluminio. El fármaco difunde a todos los líquidos corporales, células y material caseoso (tejido necrótico parecido al queso producido en los tubérculos) del organismo. Las concentraciones del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son aproximadamente iguales a las del suero. El fármaco penetra fácilmente en las células huésped y es eficaz contra los bacilos que crecen intracelularmente. El tejido infectado tiende a conservar el fármaco durante más tiempo. La *isoniazida* experimenta *N*-acetilación e hidrólisis, y se forman productos inactivos. [Nota: la acetilación se regula genéticamente; el rasgo acetilador rápido es autosómico dominante, y la distribución de los acetiladores rápidos y lentos es bimodal (fig. 34.4).] Las hepatopatías crónicas disminuyen la metabolización del fármaco y, por lo tanto, deben reducirse las dosis. La excreción se realiza por filtración glomerular, predominantemente en forma de metabolitos (fig. 34.5). Los individuos que son acetiladores lentos excretan una proporción mayor del compuesto original. La insuficiencia renal grave ocasiona la acumulación del fármaco, principalmente en los acetiladores lentos.

5. **Efectos adversos:** La incidencia de efectos adversos es bastante reducida y todos ellos, a excepción de la hipersensibilidad, están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento.

   a. **Neuritis periférica:** La neuritis periférica (que se manifiesta en forma de parestesias en manos y pies) es el efecto adverso más frecuente, y parece asociarse a un déficit relativo de piridoxina. La mayor parte de las reacciones tóxicas se corrigen administrando complementos de 25-50 mg/día de piridoxina (vitamina B_6). [Nota: la *isoniazida* que llega a la leche materna puede alcanzar concentraciones suficientemente elevadas para producir un déficit de piridoxina en el lactante, a menos que se administren complementos de la vitamina a la madre.]

   b. **Hepatitis y hepatotoxicidad idio sincrásica:** La hepatitis potencialmente letal es el efecto adverso más grave asociado con la *isoniazida*. Se ha sugerido que se debe a un metabolito tóxico de la monoacetilhidrazina que se forma durante el metabolismo de la *isoniazida*. Su incidencia es mayor en los pacientes de edad avanzada y en aquellos que reciben además *rifampicina* o ingieren alcohol a diario.

   c. **Interacciones farmacológicas:** La *isoniazida* inhibe el metabolismo de la *fenitoína* (fig. 34.6) y por este mecanismo puede potenciar los efectos adversos de dicho fármaco (p. ej., nistagmo y ataxia). Los individuos acetiladores lentos tienen un riesgo mayor.

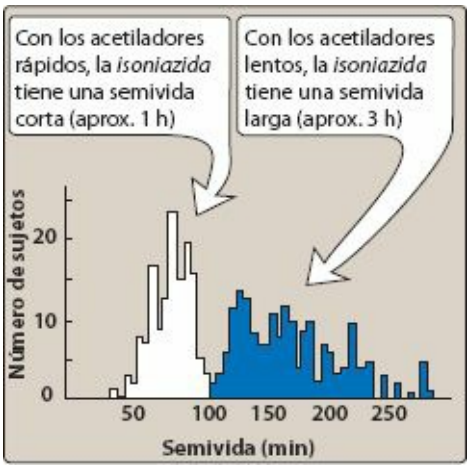


Figura 34.4
Distribución bimodal de las semividas de la *isoniazida* a causa de la acetilación rápida y lenta del fármaco.

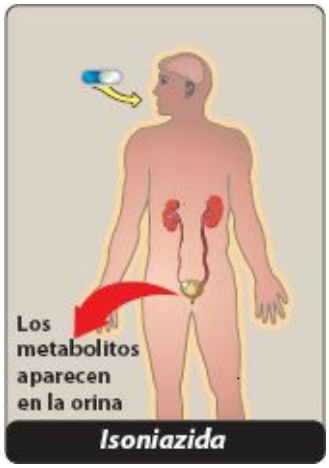


Figura 34.5
Administración y destino de la *isoniazida*.

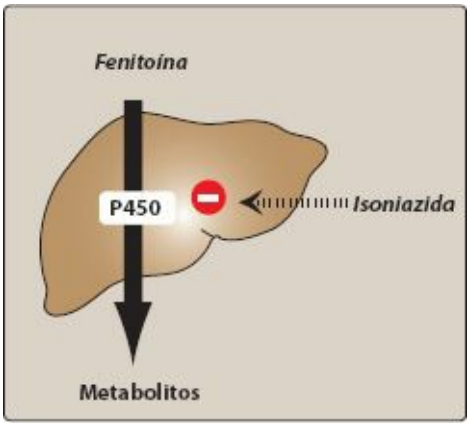


Figura 34.6
La *isoniazida* potencia los efectos adversos de la *fenitoína*.

d. Otros efectos adversos: Se han observado trastornos mentales, convulsiones en los pacientes propensos y neuritis óptica. Las reacciones de hipersensibilidad consisten en exantemas y fiebre.

C. Rifamicinas: rifampicina, rifabutina y rifapentina

La *rifampicina*, la *rifabutina* y la *rifapentina* se consideran rifamicinas, un grupo de antibióticos de estructura macrocíclica similar que son antituberculosos de primera línea. Cualquiera de estas rifamicinas debe utilizarse siempre con, al menos, otro fármaco antituberculoso al cual sea sensible la cepa patógena.

1. Rifampicina: La *rifampicina*, derivada del moho *Streptomyces*, tiene una actividad antimicrobiana más amplia que la *isoniazida*, y ha encontrado aplicación en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas. Debido a la rápida aparición de cepas resistentes durante el tratamiento, no se administra nunca como fármaco único para la tuberculosis activa.

a. Macanismo de acción: La *rifampicina* bloquea la transcripción a través de la interacción con la subunidad β de la ARN polimerasa bacteriana dependiente de ADN, pero no con la humana. [Nota: el fármaco es específico para los organismos procariotes.] La *rifampicina* inhibe la síntesis del ARNm al suprimir el paso inicial.

b. Espectro antibacteriano: La *rifampicina* es bactericida, tanto para las bacterias intracelulares como para las extracelulares, incluidas *M. tuberculosis* y las micobacterias atípicas, como *M. kansasii*. Es eficaz contra muchos microorganismos Gram positivo y Gram negativo y se utiliza con frecuencia profilácticamente en los individuos expuestos a la meningitis producida por meningococos o *Haemophilus influenzae*. La *rifampicina* es el fármaco más activo que existe actualmente contra la lepra; no obstante, para retrasar la aparición de cepas resistentes suele administrarse en combinación con otros agentes. La *rifabutina*, un análogo de la *rifampicina*, posee cierta actividad contra el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, pero es menos activa contra la tuberculosis.

c. Resistencia: La resistencia a la *rifampicina* puede producirse como consecuencia de una mutación que afecta la afinidad de la ARN polimerasa bacteriana dependiente de ADN por el fármaco, o bien por una disminución de la permeabilidad a éste.

d. Farmacocinética: La absorción es adecuada tras la administración oral. La *rifampicina* se distribuye por todos los líquidos y órganos corporales. En el LCR se alcanzan concentraciones suficientes, incluso en ausencia de inflamación. El fármaco es captado por el hígado y sigue el ciclo enterohepático. La *rifampicina* puede inducir la actividad de las oxidasas hepáticas de función mixta (v. pág. 14), y esto acorta su semivida. La eliminación de los metabolitos y del fármaco original se realiza a través de la bilis a las heces o por vía urinaria (fig. 34.7). [Nota: hay que advertir a los pacientes que la orina y las heces, así como otras secreciones, adquieren una coloración rojo-anaranjada. Las lágrimas pueden teñir permanentemente las lentes de contacto de dicho color.]

e. Efectos adversos: La *rifampicina* suele ser bien tolerada. Las reacciones adversas más frecuentes consisten en náuseas, vómitos y exantemas. La hepatitis y la muerte por insuficiencia hepática son raras; sin embargo, el fármaco debe utilizarse con precaución en los pacientes alcohólicos, ancianos o con hepatopatías crónicas, ya que la administración de *rifampicina*, sola o combinada con *isoniazida*, aumenta la incidencia de la disfunción hepática grave. Cuando se administra la *rifampicina* de un modo intermitente o en dosis diarias de 1,2 g o mayores, con frecuencia aparece un síndrome de tipo gripal, con fiebre, escalofríos y mialgias; a veces se asocia con insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y choque.

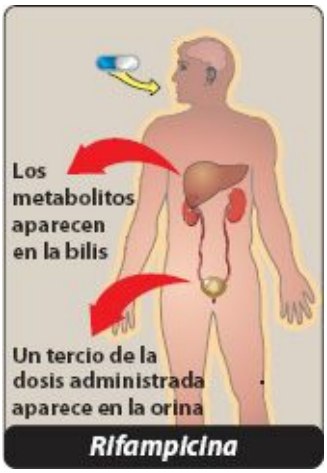


Figura 34.7
Administración y destino de la *rifampicina*. [Nota: debe advertirse al paciente que la orina y las lágrimas pueden adquirir una coloración rojo-anaranjada.]

f. Interacciones farmacológicas: La *rifampicina* induce una serie de enzimas del citocromo P450 (v. pág. 14) y por este mecanismo puede reducir las semividas de otros fármacos administrados simultáneamente que se metabolizan a través de este sistema (fig. 34.8). La consecuencia es la necesidad de aumentar las dosis necesarias de estos fármacos.

2. Rifabutina: La *rifabutina*, un derivado de la *rifampicina,* es el fármaco de elección en los pacientes tuberculosos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que se tratan simultáneamente con inhibidores de la proteasa o con inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITINN), porque es un inductor menos potente de las enzimas del citocromo P450. La *rifabutina* tiene unos efectos adversos similares a los de la *rifampicina,* pero también puede causar uveítis, hiperpigmentación cutánea y neutrocitopenia.

3. Rifapentina: La *rifapentina* tiene una actividad comparable a la de la *rifampicina,* pero su semivida es más prolongada que la de ésta y la de la *rifabutina*, y puede administrarse semanalmente. Sin embargo, para la fase intensiva del tratamiento breve para la tuberculosis (2 primeros meses), la *rifapentina* se administra dos veces por semana. En la fase siguiente se administra una vez por semana durante otros 4 meses. Para evitar la resistencia, la *rifapentina* no debe administrarse sola, sino en una pauta de 3 o 4 fármacos.

D. Pirazinamida

La *pirazinamida* es un antituberculoso bactericida sintético, eficaz por v.o., que se emplea en combinación con la *isoniazida,* la *rifampicina* y el *etambutol*. Es bactericida para los microorganismos que se dividen activamente, pero se desconoce su mecanismo de acción. La *pirazinamida* ha de hidrolizarse enzimáticamente a ácido pirazinoico, que es la forma activa del fármaco. Algunas cepas resistentes carecen de pirazinamidasa. La *pirazinamida* es activa contra los bacilos tuberculosos en el ambiente ácido de los lisosomas y en los macrófagos. Se distribuye por todo el organismo y penetra en el LCR. Se metaboliza de forma completa. Cerca del 1-5% de los pacientes que reciben *isoniazida, rifampicina* y *pirazinamida* pueden presentar disfunción hepática. También se presenta retención de uratos y se puede precipitar un ataque de gota (fig. 34.9).

E. Etambutol

El *etambutol* es bacteriostático y específico para muchas cepas de *M. tuberculosis* y *M. kansasii*. Inhibe la arabinosiltransferasa, una enzima importante para la síntesis de la pared celular

micobacteriana de arabinogalactano. La resistencia no constituye un problema grave si se administra el fármaco junto con otros agentes antituberculosos. El *etambutol* puede usarse en combinación con la *pirazinamida*, la *isoniazida* y la *rifampicina* para el tratamiento de la tuberculosis. Tras su absorción por v.o., se distribuye por todo el organismo. La penetración en el sistema nervioso central (SNC) es terapéuticamente suficiente en la meningitis tuberculosa.

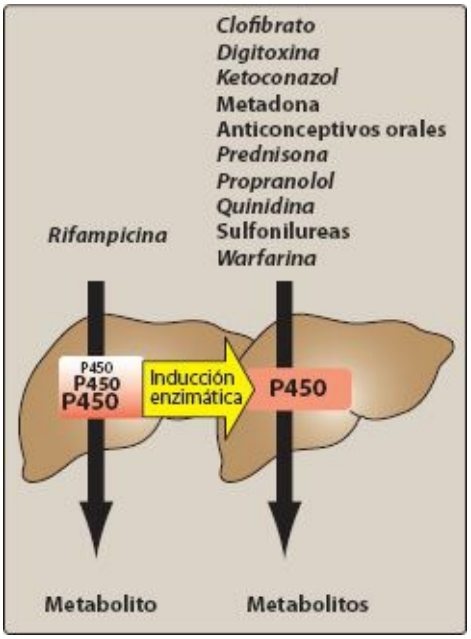


Figura 34.8
L a *rifampicina* induce la actividad del citrocromo P450, que puede reducir las semividas de los fármacos administrados simultáneamente que se metabolicen a través de dicho sistema.

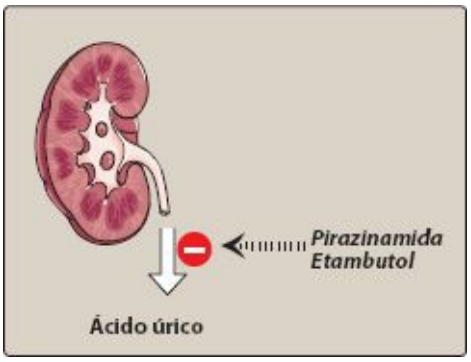


Figura 34.9
La *pirazinamida* y el *etambutol* pueden causar retención de uratos y ataques de gota.

FÁRMACO	EFECTOS ADVERSOS	COMENTARIOS
Etambutol	Neuritis óptica con visión borrosa, ceguera para los colores rojo-verde	Establecer los valores basales de agudeza visual y visión de los colores. Realizar exploraciones mensuales
Isoniazida	Elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, neuropatía periférica	Medir los valores basales de las enzimas hepáticas; repetir el análisis si son anormales o el paciente tiene riesgo o presenta síntomas. Interacción clínicamente significativa con la *fenitoína* y los antimicóticos (azoles)
Pirazinamida	Náuseas, hepatitis, hiperuricemia, exantema, dolores articulares, gota (rara)	Determinar los valores basales de enzimas hepáticas y ácido úrico; repetir si son anormales o el paciente tiene riesgo o presenta síntomas
Rifampicina	Hepatitis, trastornos GI, exantema, síndrome de tipo gripal, interacción significativa con diversos fármacos	Determinar los valores basales de enzimas hepáticas y hemograma completo; repetir si son anormales o el paciente tiene riesgo o presenta síntomas. Advertir al paciente que la orina y las lágrimas pueden tener un color rojo-anaranjado

Figura 34.10
Algunas características de los fármacos de primera línea que se emplean para el tratamiento de la tuberculosis.

Tanto el fármaco original como sus metabolitos se excretan por filtración glomerular y secreción tubular. El efecto adverso más importante es la neuritis óptica, que se asocia a disminución de la agudeza visual e inca-pacidad para distinguir entre el rojo y el verde. Deben realizarse exámenes periódicos de la agudeza visual. Al interrumpir el tratamiento revierten los síntomas ópticos. Además, el fármaco disminuye la excreción de uratos y puede exacerbar la gota (v. fig. 34.9). En la figura 34.10 se resumen algunas características de los fármacos de primera línea.

F. Fármacos alternativos de segunda línea

Diversos fármacos, como la *estreptomicina,* el *ácido para-aminosalicílico,* la *etionamida,* la *cicloserina*, la *capreomicina,* las fluoroquinolonas y los macrólidos, se consideran como agentes de segunda línea, bien porque no son más eficaces que los de primera línea y sus toxicidades son más graves o porque son especialmente activos contra cepas atípicas de micobacterias.

1. **Estreptomicina:** Este fue el primer antibiótico eficaz en el tratamiento de la tuberculosis; sus características se describen en los amino-glucósidos (v. pág. 399). Su acción va dirigida contra los microorganismos extracelulares. Las infecciones por patógenos resistentes a la *estreptomicina* pueden tratarse con *kanamicina* o *amikacina*, a las cuales estos bacilos siguen siendo sensibles.

2. **Capreomicina:** Es un péptido que inhibe la síntesis de proteínas. Se administra parenteralmente. La *capreomicina* se reserva principal-mente para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Su administración requiere un control cuidadoso del paciente para prevenir la nefrotoxicidad y la ototoxicidad del fármaco.

3. **Cicloserina:** Es un agente tuberculostático, eficaz por v.o., que antagoniza los pasos de la síntesis de la pared celular bacteriana en los que interviene la D-alanina. Se distribuye bien por todos los líquidos corporales, incluido el LCR. La *cicloserina* se metaboliza y se excreta junto con sus metabolitos a través de la orina. Se acumula cuando hay insuficiencia renal. Los efectos adversos consisten en alteraciones del SNC, con posible exacerbación de las convulsiones epilépticas. También pueden producirse neuropatías periféricas, aunque responden a la piridoxina.

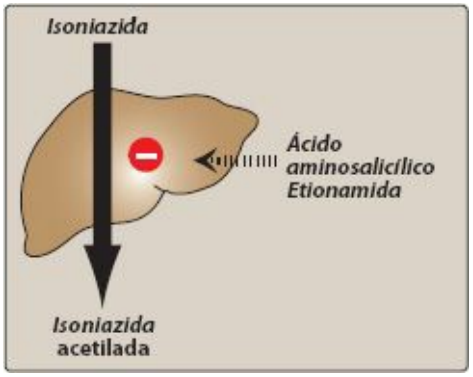


Figura 34.11
El *ácido aminosalicílico* y la *etionamida* pueden inhibir la acetilación de la *isoniazida*.

4. **Etionamida.** Es un análogo estructural de la *isoniazida*, aunque al parecer no actúa por el mismo mecanismo. La *etionamida* inhibe la acetilación de la *isoniazida* (fig. 34.11). Es eficaz por v.o. y se distribuye ampliamente por el organismo, incluido el LCR. Se metaboliza completamente y se

elimina principalmente a través de la orina. Los efectos adversos que limitan su uso son los siguientes: irritación gástrica, hepatotoxicidad, neuropatías periféricas y neuritis óptica. Los complementos de la vitamina B_6 (piridoxina) pueden disminuir la intensidad de los efectos adversos neurológicos.

5. **Fluoroquinolonas:** Las fluoroquinolonas, por ejemplo la *moxifloxacina* y la *levofloxacina,* ocupan un lugar importante en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Algunas cepas atípicas de micobacterias también son sensibles a este grupo de fármacos, que se describen con detalle en el capítulo 33.

6. **Macrólidos:** Los macrólidos, por ejemplo la *azitromicina* y la *claritromicina*, forman parte de la pauta que incluye también al *etambutol* y la *rifabutina*, que se utiliza para el tratamiento de las infecciones por el complejo *M. avium-intracellulare*. La *azitromicina* es preferible en los pacientes infectados por el VIH, porque la probabilidad de que interfiera en el metabolismo de los fármacos antirretrovvíricas es menor. En el capítulo 32 se ofrecen detalles sobre la farmacología de los macrólidos.

III. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA LEPRA

A escala mundial, la lepra constituye un problema mayor (fig. 34.12). Aproximadamente el 70% de los casos de todo el mundo se localizan en la India. Los bacilos procedentes de las lesiones cutáneas o secreciones nasales de los pacientes infectados llegan a los individuos sensibles a través de abrasiones cutáneas o de las vías respiratorias. La OMS recomienda una pauta farmacológica triple con *dapsona*, *clofazimina* y *rifampicina* durante 6-24 meses. La figura 34.13 ilustra los efectos del tratamiento múltiple.

A. Dapsona

La *dapsona* está relacionada estructuralmente con las sulfamidas e inhibe de un modo similar la síntesis de folato, es decir, a través de la inhibición de la dihidropteroato sintetasa. Es bacteriostática para *Mycobacterium leprae*, pero existen cepas resistentes. La *dapsona* se emplea también en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en los pacientes infectados por el VIH. El fármaco se absorbe bien en el aparato digestivo y se distribuye por todo el organismo, alcanzando concentraciones elevadas en la piel. El fármaco original sigue la circulación enterohepática y se acetila en el hígado; con sus metabolitos, se elimina por la orina. Las reacciones adversas consisten en hemólisis, especialmente en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, metahemoglobinemia, neuropatías periféricas y la posibilidad de aparición de un eritema nudoso leproso (una grave complicación cutánea de la lepra). [Nota: el eritema nudoso leproso se trata con corticoesteroides o *talidomida*.]

B. Clofazimina

La *clofazimina* es un colorante de fenazina que se une al ADN y evita que actúe de molde para una futura replicación. Sus propiedades redox pueden dar lugar a la producción de radicales de oxígeno citotóxicos, que también son tóxicos para las bacterias. La clofazimina es bactericida para M. leprae y posee actividad en contra del complejo M. aviarium-intracellulare. Tras su absorción oral, el fármaco se acumula en los tejidos, y esto permite un tratamiento intermitente; no penetra en el SNC. Puede aparecer una coloración rojo.pardusca en la piel. Entre los efectos adversos se ha descrito una enteritis eosinofílica. El fármaco también es antiinflamatorio y evita el desarrollo del eritema nudoso leproso.

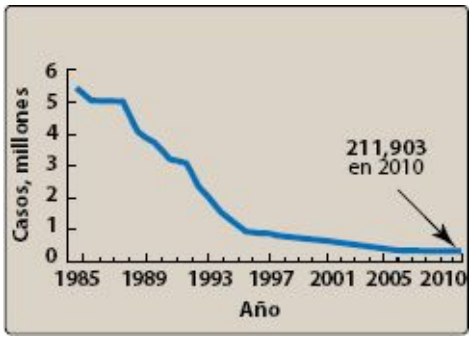


Figura 34.12
Prevalencia descrita de la lepra en todo el mundo.

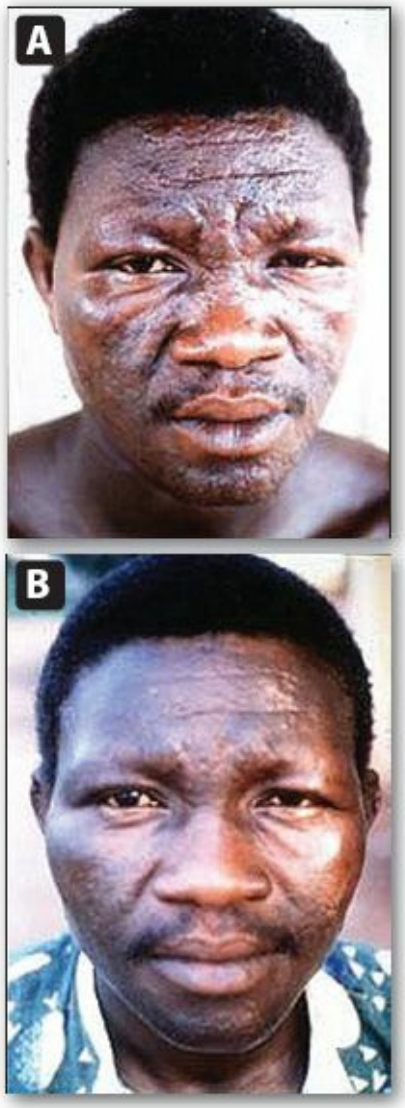


Figura 34.13
Paciente con lepra. **A.** Antes del tratamiento. **B.** Seis meses después del tratamiento con múltiples fármacos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

34.1 Un hombre de 31 años de raza blanca, drogadicto por vía i.v., ingresó en el hospital con una historia de 4 semanas de tos y fiebre. En la radiografía de tórax se apreció un infiltrado cavitario en

el lóbulo superior izquierdo. Los cultivos del esputo fueron positivos para *M. tuberculosis* sensible a todos los fármacos antimicobacterianos. El paciente recibió isoniazida, rifampicina y pirazinamida, pero el esputo siguió siendo positivo durante los 4 meses siguientes. ¿Cuál de los siguientes factores provocó con mayor probabilidad el fracaso del tratamiento?

A. Resultados falsos positivos del análisis.

B. Malabsorción de los medicamentos.

C. Infección concomitante por el VIH.

D. Incumplimiento de las prescripciones por parte del paciente.

E. Resistencia farmacológica.

Respuesta correcta = D. Aunque la malabsorción de los fármacos y la aparición de resistencia son motivos posibles, la causa más común del fracaso del tratamiento es el incumplimiento del protocolo prescrito. Los porcentajes de cumplimiento mejoran con el «tratamiento observado directamente». La falsa positividad de los cultivos es una explicación posible, pero improbable.

34.2 Un hombre de 40 años ha seguido el tratamiento primario para su tuberculosis pulmonar activa durante los 2 últimos meses. En la visita a la clínica, se queja de una sensación de pinchazos en los pies. ¿Cuál es el déficit vitamínico que posiblemente origina estas molestias?

A. Ácido ascórbico.

B. Ácido nicotínico.

C. Piridoxina.

D. Calcitriol.

E. Ácido fólico.

Respuesta correcta = C. El tratamiento primario para la tuberculosis pulmonar activa incluye la isoniazida. Este fármaco causa neuropatías periféricas con parestesias, por ejemplo sensación de pinchazos y entumecimiento. Este déficit relativo de piridoxina se debe probablemente a que la isoniazida interfiere en su activación e intensifica su eliminación. La administración simultánea de 100 mg de piridoxina evita estas acciones neuropáticas de la isoniazida. Las deficiencias de cualesquiera de las otras vitaminas no causarían neuropatías periféricas.

34.3 Un hombre de 35 años previamente adicto a la heroína ha permanecido en tratamiento de mantenimiento con metadona durante los últimos 13 meses. Hace 2 semanas se obtuvo una prueba cutánea positiva para la tuberculosis (PPD) y en la radiografía de tórax se apreciaron signos de la infección en el lóbulo superior derecho. Se inició entonces un tratamiento estándar antimicobacteriano. El paciente ha acudido al servicio de urgencias con «síntomas de abstinencia». ¿Cuál de los siguientes fármacos antimicobacterianos ha causado probablemente esta reacción aguda de abstinencia?

A. Etambutol.

B. Isoniazida.

C. Pirazinamida.

D. Rifampicina.

E. Estreptomicina.

Respuesta correcta = D. La rifampicina es un potente inductor de las enzimas del citocromo P450, meta-bolizadoras de fármacos. La duración de la acción de la metadona depende de su depuración hepático; por lo tanto, el incremento metabólico del fármaco acorta dicha duración y aumenta el riesgo de que aparezcan síntomas de abstinencia en los individuos que están en fase de mantenimiento con metadona. Ninguno de los otros fármacos enumerados induce enzimas citocromo P450.

Antimicóticos 35

I. GENERALIDADES

Las enfermedades infecciosas producidas por hongos se denominan micosis, y a menudo son de naturaleza crónica.[1] Muchas infecciones micóticas comunes son superficiales y sólo afectan a la piel (micosis cutáneas), pero los hongos también pueden atravesar la cubierta cutánea y producir infecciones subcutáneas. Las infecciones micóticas más difíciles de tratar son las sistémicas, a menudo potencialmente letales. A diferencia de las bacterias, los hongos son eucariotas. Sus paredes celulares son rígidas y están compuestas principalmente por quitina (un polímero de la *N*-acetilglucosamina), y no por un peptidoglucano (un componente característico de la mayoría de las paredes celulares bacterianas). La membrana celular de los hongos contiene ergosterol, en lugar del colesterol propio de las membranas de los mamíferos. Estas características químicas son útiles para dirigir los fármacos contra las infecciones micóticas. Estas infecciones suelen ser resistentes a los antibióticos que se emplean en el tratamiento de las infecciones bacterianas y, a la inversa, las bacterias son resistentes a los fármacos antimicóticos. En las dos últimas décadas ha aumentado la incidencia de las infecciones micóticas, de tal modo que la candidemia es la cuarta causa más frecuente de septicemia. Este aumento de la incidencia de las infecciones por hongos se asocia con el aumento del número de individuos que están sometidos a inmunosupresión crónica después de un trasplante de órganos, o bien que reciben quimioterapia por tumores mielógenos o sólidos, o que están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Durante este mismo período se han producido cambios significativos en las opciones terapéuticas disponibles para el clínico. Por ejemplo, el desarrollo continuado de nuevos antimicóticos azólicos permite un tratamiento eficaz de todas las infecciones micóticas, a excepción de las más graves. En la figura 35.1 se enumeran los fármacos antimicóticos clínicamente útiles.

II. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICÓTICAS SUBCUTÁNEAS Y SISTÉMICAS

A. Anfotericina B

La *anfotericina B* es un antibiótico macrólido poliénico natural producido por *Streptomyces nodosus*. A pesar de su potencial tóxico, la *anfotericina B* es el fármaco de elección para el tratamiento de las micosis sistémicas potencialmente letales. [Nota: la formulación de la *anfotericina* convencional *(desoxicolato de anfotericina B,* la formulación no lipídica) ha experimentado varias mejoras para reducir la incidencia de efectos adversos, especialmente la nefrotoxicidad.] El fármaco también se utiliza a veces combinado con *flucitosina,* combinación que permite disminuir las concentraciones (con menos toxicidad) de *anfotericina B.*



Figura 35.1
Resumen de los antimicóticos.



[1]Véase capítulo 20 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para obtener información sobre las infecciones micóticas.

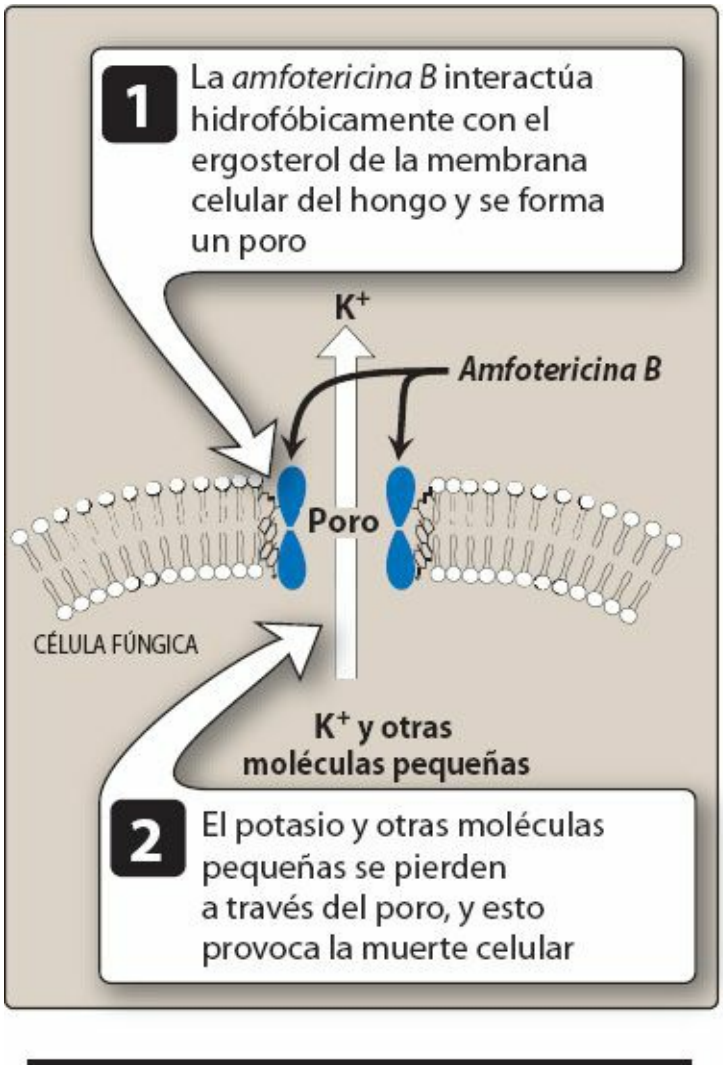


Figura 35.2
Modelo de un poro formado por la *amfotericina B* en la bicapa lipídica de la membrana.

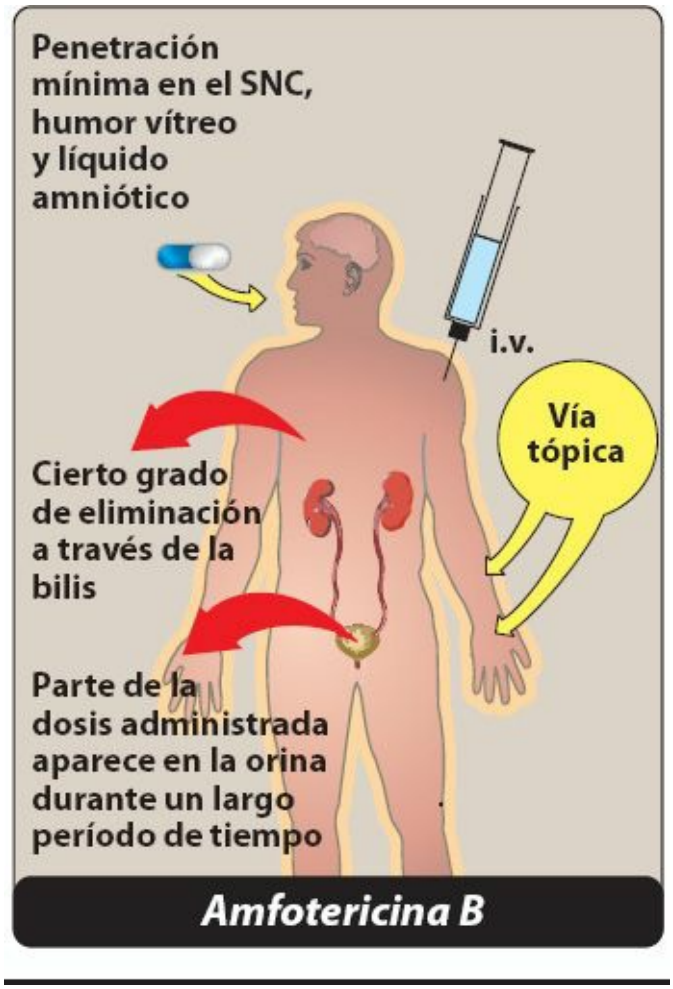


Figura 35.3
Administración y destino de la *amfotericina B.*

1. **Mecanismo de acción:** Varias moléculas de *anfotericina B* se unen al ergosterol en las membranas plasmáticas de las células micóticas sensibles, donde forman poros (canales) que requieren interacciones hidrófobas del segmento lipófilo del antibiótico poliénico con el esterol (fig. 35.2). Los poros alteran la función de la membrana y permiten que los electrólitos (sobre todo el potasio) abandonen la célula, que muere. [Nota: dado que los antibióticos poliénicos se unen preferentemente al ergosterol, más que al colesterol (el esterol que se halla en las membranas de los mamíferos), existe cierta especificidad relativa, pero no absoluta.]

2. **Espectro antimicótico:** La *anfotericina B* es fungicida o fungistática, según el microorganismo y la concentración del fármaco. Es eficaz contra una amplia gama de hongos, como *Candida albicans, Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* y muchas cepas de *Aspergillus*. [Nota: la *anfotericina B* también se emplea en el tratamiento de la leishmaniosis, una infección protozoaria.]

3. **Resistencia:** La resistencia de los hongos, aunque poco frecuente, se asocia con una disminución del contenido de ergosterol en su membrana.

4. **Farmacocinética:** La *anfotericina B* se administra en infusión i.v. lenta (fig. 35.3). Al ser insoluble en agua, los preparados inyectables requieren la adición de desoxicolato sódico, que produce una dispersión coloidal soluble. La vía intratecal, más peligrosa, se elige a veces para el tratamiento de la meningitis por hongos sensibles al fármaco. La *anfotericina B* se ha formulado también con diversos lípidos artificiales que forman liposomas. En Estados Unidos existen tres preparados de *anfotericina B* con formulación lipídica. En uno de ellos, el de formulación más simple y con

liposomas de menor tamaño, la *anfotericina B* se incorpora a una bicapa sencilla de liposomas compuesta por fosfolípidos y colesterol (fig. 35.4). La ventaja principal de estos preparados liposómicos es su menor toxicidad renal y de la infusión. Sin embargo, por su elevado costo se reservan principalmente para el tratamiento de rescate en los individuos que no toleran la *anfotericina B* convencional. La *anfotericina B* se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se distribuye por todo el organismo para unirse por fin estrechamente a los tejidos. La presencia de inflamación favorece su penetración en diversos líquidos corporales, aunque apenas llega al líquido cefalorraquídeo (LCR), el humor vítreo o el líquido amniótico; en cambio, atraviesa la placenta. Durante un largo período aparecen cantidades escasas del fármaco y de sus metabolitos en la orina; algunos de ellos se eliminan también por la bilis. No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. En cambio, cuando existe disfunción renal por el uso de la *anfotericina B* convencional, debe reducirse en un 50% la dosis total diaria. Para minimizar la nefrotoxicidad puede recurrirse al aporte de una sobrecarga de sodio con infusiones de suero fisiológico, o a utilizar los productos de la *anfotericina B* de base lipídica.

5. **Efectos adversos:** La *anfotericina B* tiene un bajo índice terapéutico. La dosis diaria total del adulto no debe superar 1,5 mg/kg, pero suelen administrarse dosis más reducidas de prueba para valorar el grado de respuestas negativas del paciente, como anafilaxia o convulsiones. Otras manifestaciones tóxicas son las siguientes (fig. 35.5):

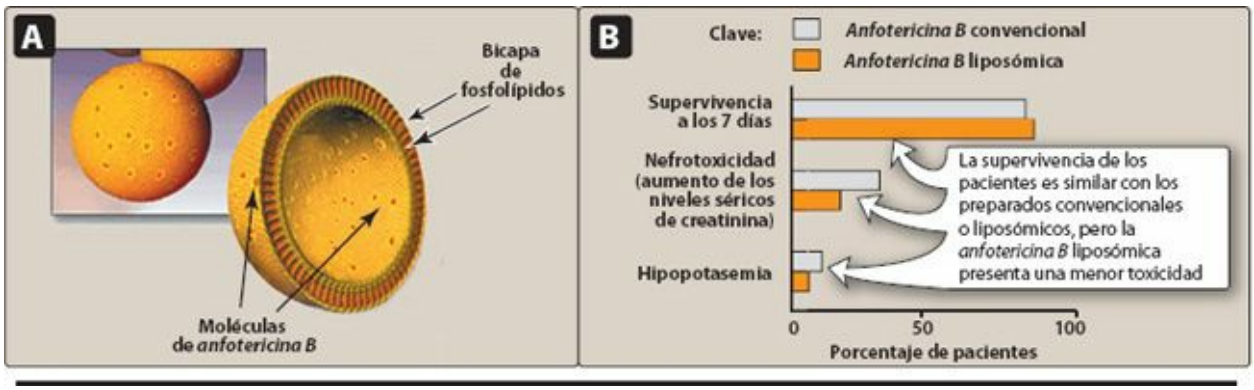


Figura 35.4
A. *Anfotericina B* situada entre los fosfolípidos de un liposoma esférico. **B.** Evolución del tratamiento antimicótico en pacientes con cáncer neutrocitopénicos con fiebre que se trataron con *anfotericina B* convencional o liposómica.

   a. **Fiebre y escalofríos:** Suelen ocurrir de 1 a 3 h después de iniciarse la administración i.v., pero habitualmente ceden al repetirla. La premedicación con un corticoesteroide o un antipirético ayuda a prevenir este problema.

   b. **Insuficiencia renal:** A pesar de las bajas concentraciones del fármaco que se excretan por la orina, puede producirse un descenso de la tasa de filtración glomerular y de la función tubular renal, así como una reducción del aclaramiento de creatinina, y una pérdida de potasio y magnesio. [Nota: la nefrotoxicidad es potenciada por la deficiencia de sodio, de modo que puede reducirse la incidencia de la nefrotoxicidad inducida por el fármaco mediante una infusión en bolo de suero fisiológico, antes y después de administrar la *anfotericina B*.] La función renal suele normalizarse al suspender la administración del fármaco, pero es probable que persistan lesiones residuales si se han empleado dosis altas. La uremia se exacerba por la administración de otros fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos, *ciclosporina* o *pentamidina*, aunque con una hidratación adecuada puede disminuir su gravedad.

c. Hipotensión: Puede producirse una caída de la presión arterial, semejante al choque y acompañada de hipopotasemia, que puede obligar a la administración de potasio. Debe tenerse precaución en los pacientes que reciben *digoxina*.

d. Anemia: Puede aparecer una anemia normocrómica y normocítica por supresión reversible de la producción de hematíes; la anemia se exacerba en los pacientes infectados por el VIH que toman *zidovudina.*

e. Efectos neurológicos: La administración intratecal puede ocasionar diversos problemas neurológicos.

f. Tromboflebitis: Este problema se alivia si se añade *heparina* a la infusión.

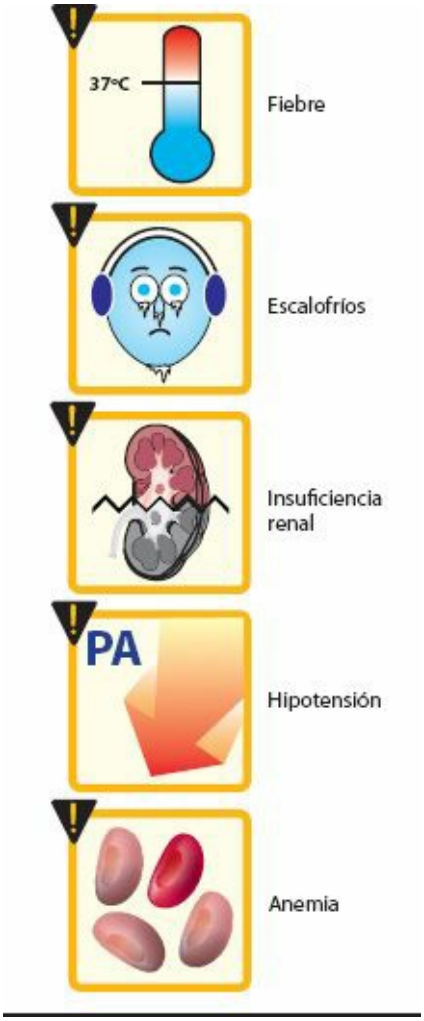


Figura 35.5
Efectos adversos de la *anfotericina B.* PA, presión arterial.

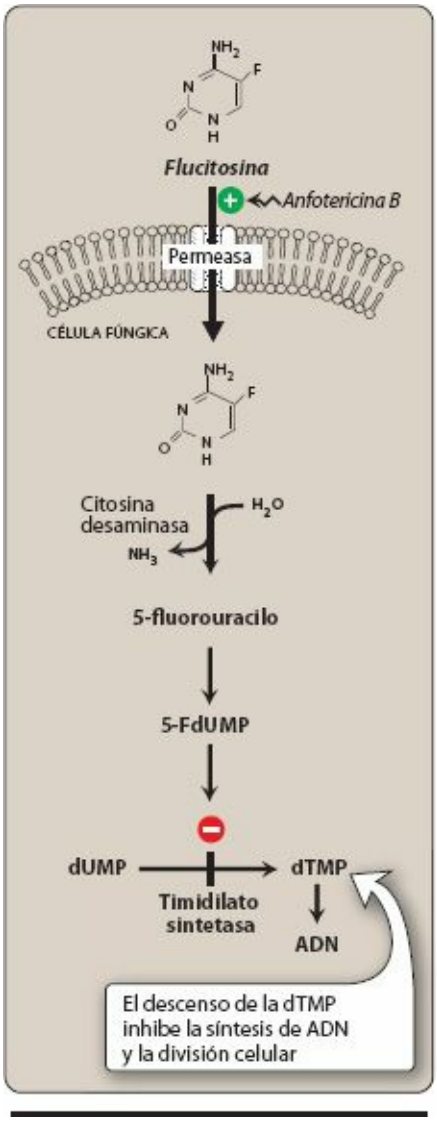


Figura 35.6
Mecanismo de acción de la *flucitosina*. 5-FdUMP, 5'-monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina; dTMP, 5'-monofosfato de desoxitimidina.



Figura 35.7
Sinergia entre la *flucitosina* y la *anfotericina B.*

B. Flucitosina

La *flucitosina* (*5-FC*) es un antimetabolito pirimidínico sintético que se utiliza a menudo en combinación con la *anfotericina B.* Esta combinación de fármacos se administra para el tratamiento de las micosis sistémicas y las meningitis por *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans*.

1. Mecanismo de acción: La *5-FC* penetra en las células fúngicas a través de una permeasa específica de citosina, una enzima que no se halla en las células de los mamíferos. A continuación, por una serie de pasos, la *5-FC* se convierte en 5'-monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina. Este falso nucleótido inhibe la actividad de la timidilato sintetasa, privando así al microorganismo del ácido timidílico, un componente esencial del ADN (fig. 35.6). El mononucleótido no natural se metaboliza después a un trinucleótido (5'-trifosfato de 5-fluorodesoxiuridina) y se incorpora al ARN fúngico, alterando con ello la síntesis del ácido nucleico y las proteínas. [Nota: la *anfotericina B* aumenta la permeabilidad de la célula y permite que penetre más *5-FC* en su interior. Así pues, la *anfotericina B* y la *5-FC* tienen una acción sinérgica (fig. 35.7).]

2. Espectro antimicótico: La *5-FC* es fungistática. En combinación con el *itraconazol* es eficaz para el tratamiento de la cromoblastomicosis y en combinación con la *anfotericina B*, de la candidosis y la criptococosis.

3. Resistencia: Durante el tratamiento puede aparecer resistencia por disminución de las concentraciones de las enzimas que intervienen en la conversión de la *5-FC* en *5-fluorouracilo* (*5-FU*) y en etapas posteriores, o por aumento de la síntesis de citosina. Este es el principal motivo para no utilizar *5-FC* como único fármaco antimicótico. La tasa de aparición de células fúngicas resistentes es más baja con una combinación de *5-FC* + un segundo agente antimicótico que con *5-FC* sola.

4. Farmacocinética: La *5-FC* se absorbe bien por v.o. Se distribuye completamente en el agua corporal y penetra adecuadamente en el LCR. Se detecta la presencia de *5-FU* en los pacientes, y esto es probablemente el resultado del metabolismo de la *5-FC* por las bacterias intestinales. La excreción del fármaco original y sus metabolitos se realiza por filtración glomerular. Deben ajustarse las dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

5. Efectos adversos: La *5-FC* causa neutrocitopenia reversible, trombocitopenia y depresión medular dependiente de la dosis. Hay que tener precaución en los pacientes sometidos a radiaciones o quimioterapia con fármacos que deprimen la médula ósea. Puede producirse una disfunción hepática reversible, acompañada de la elevación de las transaminasas séricas y la fosfatasa alcalina. Son frecuentes los trastornos digestivos, con náuseas, vómitos y diarrea, y también puede aparecer una enterocolitis importante. [Nota: algunos de estos efectos adversos guardan relación con el *5-FU* sintetizado por los microorganismos intestinales a partir de la *5-FC*.]

C. Ketoconazol

El *ketoconazol* fue el primer fármaco azólico activo por v.o. que estuvo disponible para el tratamiento de las micosis sistémicas.

1. Mecanismo de acción: Los azoles son predominantemente fungistáticos. Inhiben la actividad de la C-14 α-desmetilasa (una enzima del citocromo P450) y bloquean la desmetilación del lanosterol a ergosterol (el principal esterol de las membranas fúngicas) (fig. 35.8). Esta inhibición altera la estructura y la función de la membrana y, por lo tanto, impide el crecimiento de la célula fúngica. [Nota: lamentablemente, como ocurre a menudo con el primer miembro de una clase de fármacos, la selectividad del *ketoconazol* por su objetivo no es tan precisa como la que poseen los azoles posteriores. Por ejemplo, además de bloquear la síntesis fúngica del ergosterol, el fármaco inhibe la síntesis de los esteroides gonadales y suprarrenales humanos, lo cual implica una disminución de la producción de testosterona y cortisol. Además, el *ketoconazol* inhibe las enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450, que son metabolizadoras de fármacos.]

2. **Espectro antimicótico:** El *ketoconazol* es activo frente a muchos hongos, como *Histoplasma, Blastomyces, Candida y Coccidioides*, pero no lo es frente a *Aspergillus*. Aunque el *itraconazol* ha reemplazado en gran parte al *ketoconazol* en el tratamiento de la mayoría de las micosis porque tiene un espectro más amplio, mayor potencia de acción y menos efectos adversos, el segundo es una alternativa más barata de segunda línea para el tratamiento de la candidosis mucocutánea. Se han identificado cepas de varias especies de hongos que son resistentes al *ketoconazol*. El *ketoconazol* tópico se emplea para tratar la tiña corporal, inguinal y del pie por *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*, la pitiriasis versicolor por *Malassezia furfur*, y la candidosis cutánea por *Candida* spp. También se usa de manera tópica en el tratamiento de la dermatitis seborreica y la caspa.

3. **Resistencia:** Se está convirtiendo en un problema clínico significativo, especialmente en los tratamientos prolongados necesarios en los pacientes con infección avanzada por el VIH. Entre los mecanismos de resistencia identificados se hallan las mutaciones en el gen C-14 α-desmetilasa, que tienen como consecuencia una disminución de la unión del azol. Además, algunas cepas de hongos han desarrollado la capacidad de bombear el azol para expulsarlo de la célula.

4. **Farmacocinética:** El *ketoconazol* sólo se administra por v.o. (fig. 35.9). Requiere la presencia de ácido gástrico para disolverse y se absorbe a través de la mucosa del estómago. Los fármacos que elevan el pH gástrico, como los antiácidos, o que interfieren en la secreción ácida gástrica, como los antagonistas de los receptores histamínicos H_2 y los inhibidores de la bomba de protones, dificultan su absorción. La administración de productos acidificantes antes de tomar el fármaco, como las bebidas de cola, mejora la absorción en los pacientes con aclorhidria. El *ketoconazol* se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. Aunque su penetración en los tejidos es limitada, es eficaz en el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar, ósea, cutánea y de los tejidos blandos. El fármaco no penetra en el LCR. Se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción tiene lugar sobre todo a través de la bilis. Las concentraciones del fármaco original en la orina son demasiado bajas para ser eficaces frente a las infecciones micóticas del tracto urinario.

5. **Efectos adversos:** Además de los trastornos alérgicos, las alteraciones digestivas dependientes de la dosis, como náuseas, anorexia y vómitos, son los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con *ketoconazol*. Los efectos endocrinos, como la ginecomastia, la disminución de la libido, la impotencia y las irregularidades menstruales, son consecuencia del bloqueo de la síntesis de los esteroides androgénicos y suprarrenales por el *ketoconazol*. En el 2 a 10% de los pacientes se observan aumentos transitorios de las transaminasas séricas. La hepatitis franca es rara, pero obliga a suspender el tratamiento de inmediato. [Nota: en los pacientes con disfunción hepática puede acumularse el *ketoconazol* y es recomendable controlar las concentraciones plasmáticas del fármaco.]

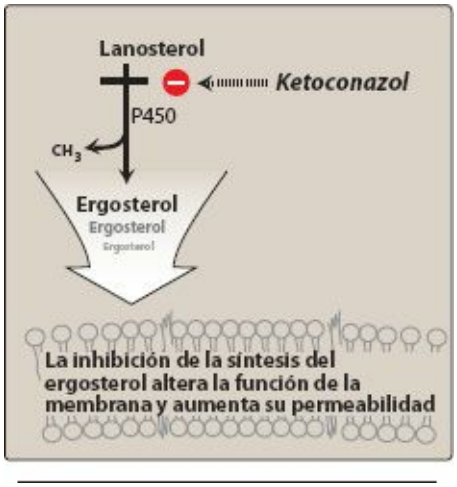


Figura 35.8
Mecanismo de acción del *ketoconazol*.

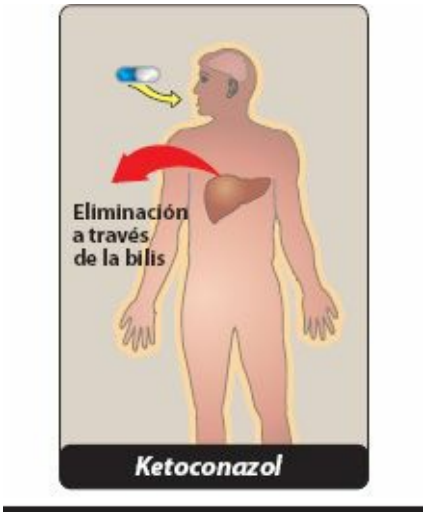


Figura 35.9
Administración y destino del *ketoconazol*.

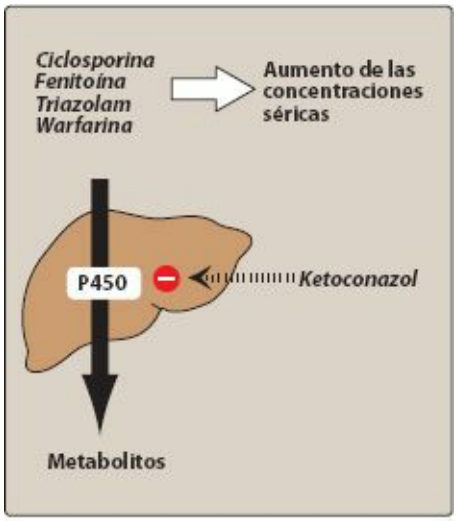


Figura 35.10
El *ketoconazol* puede potenciar las acciones tóxicas de otros fármacos como consecuencia de la inhibición del citocromo P450.



Figura 35.11
El *ketoconazol* y la *anfotericina B* no deben utilizarse conjuntamente.

6. Interacciones farmacológicas y contraindicaciones: A través de la inhibición del citocromo P450, el *ketoconazol* potencia las acciones tóxicas de fármacos como la *ciclosporina*, la *fenitoína*, la *tolbutamida* y la *warfarina*, entre otros (fig. 35.10). La *rifampicina*, un inductor del sistema de citocromo P450, acorta la duración de la acción del *ketoconazol* y de otros azoles. Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica, como los antagonistas de los receptores H_2, los antiácidos, los inhibidores de la bomba de protones y el *sucralfato*, disminuyen la absorción del *ketoconazol*. La *anfotericina B* y el *ketoconazol* no deben utilizarse conjuntamente, pues la disminución del ergosterol en la membrana fúngica reduce la acción fungicida de la *anfotericina B* (fig. 35.11). Finalmente, el *ketoconazol* es teratógeno en animales y no debe administrarse durante el embarazo.

D. Fluconazol

El *fluconazol* tiene importancia clínica porque no se asocia a los efectos adversos endocrinos que provoca el *ketoconazol* y por su excelente penetración en el LCR, tanto con las meninges normales como inflamadas. El *fluconazol* se emplea profilácticamente con cierto éxito para disminuir las infecciones micóticas en los receptores de trasplantes de médula ósea. Al igual que el *ketoconazol*, inhibe la síntesis del ergosterol en la membrana fúngica y es el fármaco de elección para *Cryptococcus neoformans*, la candidemia y la coccidioidomicosis. El *fluconazol* es eficaz contra todas las formas de candidosis mucocutánea. [Nota: en algunos pacientes infectados por el VIH ha fracasado el tratamiento por la aparición de resistencia.] El *fluconazol* se administra por v.o. o i.v. Su absorción es excelente y, a diferencia de la del *ketoconazol*, no depende de la acidez gástrica. La unión a las proteínas plasmáticas es mínima. A diferencia del *ketoconazol*, el *fluconazol* presenta un escaso metabolismo. El fármaco se excreta por vía renal, y por esta razón deben reducirse las dosis cuando la función de este órgano está afectada. Los efectos adversos del *fluconazol* son menos problemáticos que los del *ketoconazol*, ya que no inhibe el sistema del citocromo P450, responsable de la síntesis de los andrógenos y, por tanto, no tiene efectos endocrinos. Sin embargo, puede inhibir las enzimas P450 que metabolizan otros fármacos, que se enumeran en la figura 35.10. La aparición de náuseas, vómitos y exantemas constituye un problema. La hepatitis es rara. El *fluconazol* es teratógeno, como otros azoles, y no debe usarse en el embarazo.

E. Itraconazol

El *itraconazol* es un agente azólico antimicótico con un amplio espectro de acción. Al igual que el *fluconazol*, es un triazol sintético y carece de los efectos adversos endocrinos del *ketoconazol*. Su mecanismo de acción es similar al de los otros azoles. El *itraconazol* es actualmente el tratamiento de elección en la blastomicosis, la esporotricosis, la paracoccidioidomicosis y la histoplasmosis. A diferencia del *ketoconazol*, es eficaz en el tratamiento de la histoplasmosis asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El *itraconazol* se absorbe bien por v.o., pero su disolución

requiere un medio ácido. La presencia de alimentos aumenta la biodisponibilidad de algunos preparados. El fármaco se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y se distribuye bien por la mayor parte de los tejidos, incluidos el óseo y el adiposo. En cambio, no alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR. Igual que el *ketoconazol,* el *itraconazol* se metaboliza extensamente en el hígado, pero no inhibe la síntesis de andrógenos. Su principal metabolito, el hidroxiitraconazol, es biológicamente activo y tiene un espectro antimicótico similar. En la orina aparece una escasa cantidad del compuesto original; por lo tanto, no hay que reducir las dosis en caso de insuficiencia renal. Los efectos adversos consisten en náuseas, vómitos, exantemas (sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos), hipopotasemia, hipertensión, edemas y cefaleas. El *itraconazol* no debe administrarse en el embarazo. Inhibe el metabolismo de muchos fármacos, como los anticoagulantes orales, las estatinas y la *quinidina*. Los inductores del sistema citocromo P450 aumentan el metabolismo del *itraconazol*. No deben usar las cápsulas los pacientes con indicios de disfunción ventricular, como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o antecedentes de ella.

F. Voriconazol

El *voriconazol* tiene la ventaja de ser un antimicótico de amplio espectro. Puede administrarse por vía i.v. y también por v.o., y su biodisponibilidad es aproximadamente del 96%. El *voriconazol* está autorizado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y parece haber reemplazado a la *anfotericina B* como fármaco de elección para dicha afección. El *voriconazol* también está autorizado para el tratamiento de las infecciones graves causadas por *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium* spp. Penetra bien en los tejidos, incluido el SNC. La eliminación se realiza principalmente por metabolismo a través de las enzimas 2C19, 2C9 y 3A4 del citocromo P450. La significativa cantidad de interacciones farmacológicas asociadas, que se debe a su metabolismo por varias enzimas hepáticas, puede limitar su uso. Los efectos adversos son similares a los del resto de los azoles. Un problema particular es el de los trastornos visuales transitorios que aparecen en el plazo de 30 min después de administrar la dosis.

G. Posaconazol

El *posaconazol* es un nuevo antimicótico de amplio espectro, activo por v.o., de estructura química similar a la del *itraconazol*. Fue autorizado en 2006 para prevenir las infecciones por *Candida* y *Aspergillus* en los pacientes gravemente inmunodeprimidos, y para el tratamiento de la candidosis orofaríngea. Por su espectro de acción, podría utilizarse para el tratamiento de las infecciones fúngicas causadas por *Mucor* spp. y otros zigomicetos. Hasta la fecha, las formulaciones de *anfotericina B* son los únicos fármacos antimicóticos disponibles para el tratamiento de las infecciones por zigomicetos. En general, el *posaconazol* es bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes consisten en trastornos digestivos (náu-seas, vómitos, diarrea y dolores abdominales) y cefaleas. Como otros azoles, el *posaconazol* puede elevar las concentraciones de aspartato amino-transferasa y alanina aminotransferasa. Además, se han descrito casos raros de síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica y embolia pulmonar en los pacientes que reciben al mismo tiempo *ciclosporina* o *tacrolimús* para combatir el rechazo de los trasplantes. El *posaconazol* puede aumentar los efectos y la toxicidad de muchos fármacos, como la *ciclosporina*, el *tacrolimús* y el *sirolimús* porque inhibe la enzima 3A4 del citocromo P450. Está contraindicada la administración conjunta de *posaconazol* y alcaloides del cornezuelo de centeno, *pimozida* y *quinidina*. Para ser eficaz, el *posaconazol* debe administrarse con una comida completa o complementos nutricionales. Para el tratamiento de la candidosis orofaríngea se administra una vez al día. El *posaconazol* puede administrarse dos o cuatro veces al día para una dosis diaria total de 800 mg.

	KETOCONAZOL	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL
ESPECTRO	Reducido	Ampliado	Ampliado	Ampliado
VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN	v.o.	v.o., i.v.	v.o., i.v.	v.o.
$t_{1/2}$ (h)	6-9	30	6-24	20-66
PENETRACIÓN LCR	No	Sí	Sí	Sí
EXCRECIÓN RENAL	No	Sí	No	No
INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS	Frecuente	Ocasional	Frecuente	Frecuente
INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ESTEROL EN LOS MAMÍFEROS	Efecto inhibidor dependiente de la dosis	Sin inhibición	Sin inhibición	Sin inhibición

Figura 35.12
Resumen de algunos fármacos azólicos antimicóticos.

En la figuras 35.12 y 35.13 se describen resumidamente los fármacos azólicos antimicóticos.

H. Equinocandinas

Las equinocandinas interfieren en la síntesis de la pared celular micótica al inhibir la síntesis del β(1,3)-D-glucano, lo cual ocasiona lisis y muerte celular. Se dispone de *caspofungina*, *micafungina* y *anidulafungina* para administración IV una vez al día. La *micafungina* no requiere una dosis de carga.

1. **Caspofungina:** La *caspofungina* es el primer miembro autorizado de fármacos antimicóticos de la clase equinocandinas. Las equinocandinas interfieren en la síntesis de la pared de la célula fúngica mediante inhibición de la síntesis del β(1,3)-D-glucano, que provoca la lisis y la muerte celular. El espectro de la *caspofungina* se limita a las especies de *Aspergillus* y *Candida*. No es activa por v.o. El fármaco se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y tiene una semivida de 9 a 11 h. Se metaboliza lentamente por hidrólisis y *N*-acetilación. Se elimina en proporciones aproximadamente iguales por las vías urinaria y fecal. Los efectos adversos consisten en fiebre, exantemas, náuseas y flebitis. Provoca crisis de sofocación, probablemente por liberación de histamina a partir de los mastocitos. La *caspofungina* no debe administrarse conjuntamente con la *ciclosporina*. El fármaco es un antimicótico de segunda línea que se emplea cuando han fracasado la *anfotericina B* o los azoles, o cuando éstos no se toleran.
2. **Micafungina y anidulafungina:** La *micafungina* y la *anidulafungina* son los miembros más recientes de la clase de equinocandinas de antimicóticos. Al igual que la *caspofungina*, no son activos por v.o., sólo están disponibles por vía i.v. y tienen efectos adversos mediados por la histamina. La *micafungina* y la *anidulafungina* poseen una eficacia similar contra *Candida* spp., pero no se ha establecido su eficacia para el tratamiento de otras infecciones micóticas. Además, no son sustratos para las enzimas del citocromo P450 y no presentan interacciones farmacológicas.

III. FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LAS INFECCIONES MICÓTICAS CUTÁNEAS

Los hongos que causan infecciones cutáneas superficiales se denominan dermatofitos. Estas infecciones de tiña se clasifican con base en el sitio en queocurren, por ejemplo tiña del pie. Las dermatofitosis comunes, como la tiña, se denominan en inglés *ringworm* (gusanos anulares). El nombre es erróneo, pues son los hongos, y no los gusanos o helmintos, los que causan la enfermedad. Los tres hongos distintos que causan la mayoría de las infecciones cutáneas son *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estos patógenos tienen alta afinidad por tejido queratinizado como piel, pelo y uñas. Los fármacos empleados en el tratamiento de las micosis cutáneas se enumeran en la

figura 35.1.

FÁRMACO INTERACTUANTE	FÁRMACO	EFECTO AL EXPONERSE AL FÁRMACO	PRINCIPAL CONSECUENCIA CLÍNICA DE LA INTERACCIÓN
Astemizol, bepridilo, cisaprida, halofantrina, pimozida, quinidina, sertindol, terfenadina	*Itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol**	↑ exposición a fármacos interactuantes	Prolongación del intervalo QT con riesgo de taquicardia helicoidal
Carbamazepina	*Voriconazol*	↓ exposición a *voriconazol*	Falla del tratamiento con *voriconazol*
Efavirenz	*Voriconazol*	↓ exposición a *voriconazol*	Falla del tratamiento con *voriconazol*
		↑ exposición a *efavirenz*	Riesgo de intoxicación por *efavirenz*
Alcaloides del cornezuelo del centeno	*Itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol**	↑ exposición a alcaloide del cornezuelo del centeno	Ergotismo
Lovastatina, simvastatina	*Itraconazol*	↑ exposición a inhibidor de HMGCoA reductasa	Riesgo de rabdomiólisis
Midazolam, triazolam	*Itraconazol*	↑ exposición a benzodiazepina	Somnolencia
Rifabutina	*Voriconazol*	↓ exposición a *voriconazol*	Falla del tratamiento con *voriconazol*
		↑ exposición a *rifabutina*	Uveítis
Rifampicina (rifampina)	*Voriconazol*	↓ exposición a *voriconazol*	Falla del tratamiento con *voriconazol*
Ritonavir en dosis altas (400 mg dos veces al día)	*Voriconazol*	↓ exposición a *voriconazol*	Falla del tratamiento con *voriconazol*
Vincristina-vinblastina	*Itraconazol*	↑ exposición a vincristina o vinblastina	Neurotoxicidad
Sirolimus	*Voriconazol*	↑ exposición a sirolimús	Riesgo de intoxicación con sirolimus

Figura 35.13
Interacciones medicamentosas importantes o potencialmente letales de los fármacos fungistáticos azoles. &arrow; indica aumento; &arrow; indica disminución.
* Cuando existen informes de interacción para un triazol, la contraindicación se extiende a todos los demás.

A. Inhibidores de la escualeno epoxidasa

Estos fármacos actúan inhibiendo la escualeno epoxidasa, de lo que resulta el bloqueo de la biosíntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana celular del hongo.

1. Terbinafina: La *terbinafina* es el fármaco de elección para el tratamiento de las dermatofitosis, en especial de las onicomicosis (infecciones micóticas de las uñas). Es bien tolerado, la duración del tratamiento es más breve, y el fármaco es más eficaz que el *itraconazol* o la *griseofulvina.*

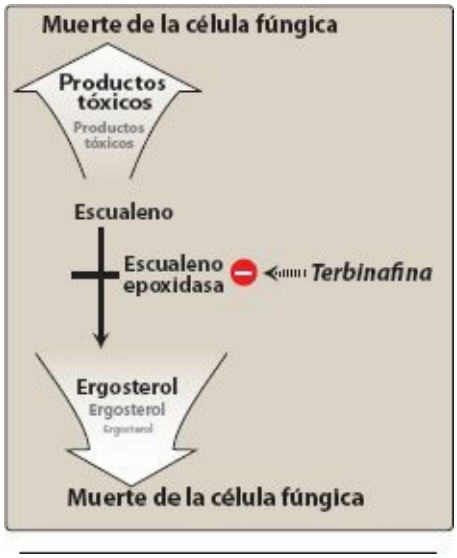


Figura 35.14
Modo de acción de los inhibidores de escualeno epoxidasa.

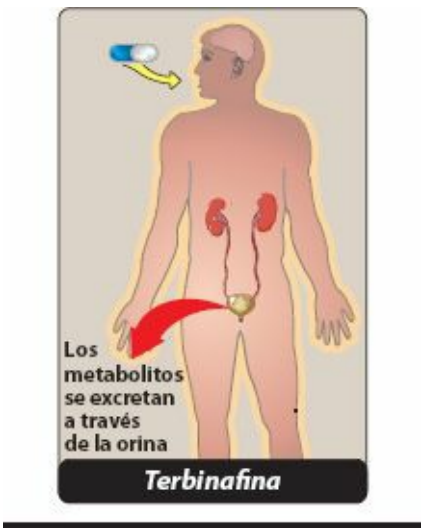


Figura 35.15
Administración y destino de la *terbinafina*.

a. Mecanismo de acción: La *terbinafina* inhibe la escualeno epoxidasa fúngica y disminuye, como consecuencia, la síntesis de ergosterol (fig. 35.14); a esto se suma la acumulación de cantidades tóxicas de escualeno, todo lo cual provoca la muerte de la célula fúngica. [Nota: son necesarias unas concentraciones significativamente más elevadas de *terbinafina* para inhibir la escualeno epoxidasa humana, una enzima necesaria en la vía de síntesis del colesterol.]

b. Espectro antimicótico: El fármaco es principalmente fungicida. La *terbanafina* tópica es activa contra *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*. También puede ser eficaz contra *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum* y *Scopulariopsis brevicaulis*, pero no se han establecido la seguridad y eficacia para tratar infecciones clínicas por estos patógenos. Para tratar la tiña del pie, la corporal y la inguinal se usa *terbinafina* tópica al 1% en crema o solución. El tratamiento es prolongado, habitualmente unos 3 meses, aunque considerablemente más breve que con la *griseofulvina*.

c. Farmacocinética: La *terbinafina* es activa por v.o., pero su biodisponibilidad es sólo del 40% a causa del metabolismo de primer paso. La absorción no aumenta significativamente con la

presencia de alimentos. La *terbinafina* se une en más de un 99% a las proteínas plasmáticas. Se deposita en la piel, en las uñas y en el tejido adiposo, y se acumula en la leche, razón que aconseja no administrarla a las madres que lactan. Su semivida terminal prolongada, de 200 h a 400 h, puede reflejar una liberación lenta a partir de estos tejidos. La *terbinafina* se metaboliza extensamente antes de eliminarse a través de la orina (fig. 35.15). Su aclaración es menor en los pacientes con insuficiencia renal moderada o cirrosis hepática.

d. Efectos adversos: Los efectos adversos más frecuentes de la *terbinafina* consisten en trastornos digestivos (diarrea, dispepsia y náuseas), cefalea y exantemas. Se han descrito alteraciones gustativas y visuales, así como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas séricas. Todos los efectos adversos se resuelven al suspender la administración del fármaco. En algunas raras ocasiones, la *terbinafina* puede causar hepatotoxicidad y neutrocitopenia. Aunque se metaboliza extensamente, no parece asociarse a un riesgo significativo de que disminuya el aclaramiento de otros fármacos. La *rifampicina* reduce las concentraciones sanguíneas de *terbinafina,* mientras que la *cimetidina* las aumenta.

2. **Naftifina:** La *naftifina* es activa contra *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes*, *TYrichophyton tonsurans* y *Epidermophyton floccosum.* La crema y el gel de *naftifina* al 1% se usan para el tratamiento tópico de la tiña corporal, la inguinal y la del pie.

3. **Butenafina:** La *butenafina* es activa contra *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Epidermophyton floccosum* y *Malassezia furfur*. La crema de *butenafina* al 1% se usa para el tratamiento tópico de la tiña corporal, la inguinal, la interdigital del pie y la versicolor.

B. Griseofulvina

La *griseofulvina* ha quedado reemplazada en gran parte por la *terbinafina* en el tratamiento de las infecciones dermatofíticas unguinales. La *griseofulvina* requiere un tratamiento de 6 a 12 meses, sólo es fungistática y se asocia a diversas interacciones farmacológicas significativas. Se acumula en los tejidos que contienen queratina recién sintetizada, a cuyo nivel altera el huso mitótico e inhibe la mitosis fúngica (fig. 35.16). La duración del tratamiento depende del ritmo de reemplazamiento de la piel o las uñas sanas. Los preparados cristalinos ultrafinos se absorben adecuadamente en el aparato digestivo, y la absorción es favorecida por las comidas ricas en grasas. La *griseofulvina* induce la actividad del citocromo P450 hepático (fig. 35.17). También aumenta la tasa metabólica de diversos fármacos, incluidos los anticoagulantes. Puede exacerbar la porfiria intermitente. Los pacientes no deben ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento, porque la *griseofulvina* potencia los efectos tóxicos del alcohol.

C. Nistatina

La *nistatina* es un antibiótico poliénico de estructura química, mecanismo de acción y resistencia semejantes a los de la *anfotericina B.* Su empleo está limitado al tratamiento tópico de las infecciones por *Candida,* debido a su toxicidad sistémica. El fármaco apenas se absorbe en el aparato digestivo y no se utiliza nunca por vía parenteral. Se administra como agente oral (“silbar y deglutir” o “silbar y escupir”) para el tratamiento de la candidosis oral. La excreción por las heces es casi cuantitativa. Los efectos adversos son raros debido a su escasa absorción, aunque a veces pueden aparecer náuseas y vómitos.

D. Imidazoles

Los imidazoles son derivados de azol, y en la actualidad comprenden *butoconazol, clotrimazol, econazol, cetoconazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terconazol* y *tioconazol*. Como una clase de fármacos de uso tópico, tienen un amplio intervalo de actividad contra *Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton, Candida albicans* y *Malassezia furfur*, dependiendo del fármaco. El uso tópico se relaciona con dermatitis por contacto, irritación vulvar y edema. El *miconazol* es un inhibidor potente del metabolismo de la *warfarina* y ha causado hemorragia en pacientes tratados con ésta incluso cuando se aplica de manera tópica a la zona vaginal. No se observa diferencia significativa en los resultados con el uso de cualquier azol o nistatina para la candidosis vulvar.

E. Ciclopirox

El *ciclopirox* inhibe el transporte de componentes esenciales en la célula micótica, lo cual trastorna la síntesis de DNA, RNA y proteína. El *ciclopirox* es activo contra *Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Mycrosporum canis, Candida albicans* y *Malassezia furfur*. El champú de *ciclopirox* al 1% se usa para el tratamiento de la dermatitis seborreica. El gel de *ciclopirox* al 0.77% se emplea en el tratamiento de la tiña interdigital del pie y la corporal, así como la dermatitis seborreica. La solución de *ciclopirox* al 8% se utiliza para tratar la onicomicosis de las uñas sin afección de la lánula. La crema y la suspensión de *ciclopirox* al 0.77 % se usa en el tratamiento de dermatomicosis, candidosis y tiña versicolor.

F. Tolnaftato

El *tolnaftato* distorsiona las hifas y detiene el crecimiento micelial en hongos susceptibles. Es activo contra *Epidermophyton, Microsporum* y *Malassezia furfur*. [Nota: el *tolnaftato* no es eficaz contra *Candida*.] El *tolnaftato* se usa para tratar la tiña del pie, la inguinal y la corporal. Está disponible como solución, crema y polvo al 1%.

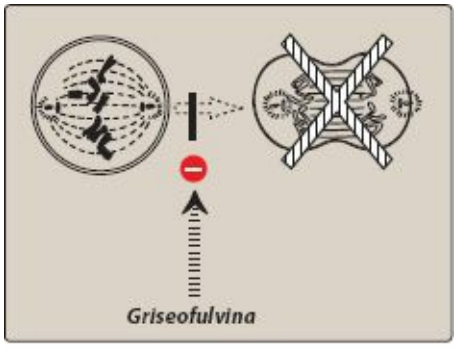


Figura 35.16
Inhibición de la mitosis por la *griseofulvina*.

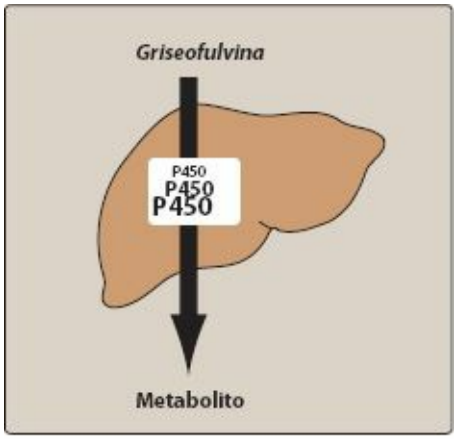


Figura 35.17
Inducción de la actividad del citocromo P450 hepático por la *griseofulvina*.

Preguntas de estudio

Elija la respuesta correcta.

35.1 Una mujer de 60 años de edad es referida a un dermatólogo por su médico de atención primaria debido a una úlcera eruptiva inflamada indolora que ha tenido en la mano derecha por dos meses. Esta paciente trabaja en su jardín de hortalizas y hierbas todos los días, y menciona que la lesión comenzó como una pequeña pápula roja. A pesar de un ciclo de tratamiento de 10 días con cefalexina, la pápula ha seguido creciendo. El dermatólogo cultivó una muestra de la úlcera, y los resultados demostraron que la paciente tiene esporotricosis, una infección causada por *Sporothrix schenckii*. ¿Cuál es el tratamiento más apropiado que debe recomendarse para la infección?

A. Flucitosina.

B. Anfotericina B.

C. Itraconazol.

D. Micafungina.

Respuesta correcta = C. El itraconazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la esporotricosis. El itraconazol se absorbe bien por vía oral, pero requiere un ambiente ácido para su disolución. La flucitosina es un antimetabolito pirimidínico sintético que se usa a menudo en combinación con anfotericina B para el tratamiento de micosis sistémicas. La mica-fungina es una equinocandina antimicótica con eficacia contra *Candida*, aunque no se ha establecido su eficacia contra otras infecciones micóticas.

35.2 Una mujer de 47 años es hospitalizada para tratarla contra una infección por Candida. Al recabar la historia clínica de la paciente, el médico descubre que ella se sometió a trasplante hepático y recibe ciclosporina para evitar el rechazo del órgano. ¿Cuál antimicótico intravenoso evitaría cualesquiera interacciones medicamentosas o efectos tóxicos potenciales por la administración concomitante de ciclosporina, y al mismo tiempo sería un tratamiento eficaz para la infección por *Candida*?

A. Caspofungina.

B. Voriconazol.

C. Micafungina.

D. Posaconazol.

Respuesta correcta = C. La micafungina es eficaz contra *Candida* y no presenta interacciones medicamentosas con la ciclosporina. La caspofungina no debe administrarse con ciclosporina, debido al posible aumento de la concentración sérica de caspofun-gina causado por la ciclosporina. Los antimicóticos azoles, como voriconazol y posoconazol, pueden reducir el metabolismo de ciclosporina, por lo cual no se recomienda la administración concomitante.

35.3 Un hombre de 22 años ha estado tratando su pie de atleta con un fármaco de venta sin receta y no ha obtenido buenos resultados. En la exploración se observa que las uñas de los dos primeros dedos están infectadas. ¿Cuál de los siguientes antimicóticos sería más apropiado para este paciente?

A. Caspofungina.

B. Fluconazol.

C. Griseofulvina.

D. Nistatina.

E. Terbinafina.

Respuesta correcta = E. La terbinafina es el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones dermatofíticas. Es fungicida y requiere un tiempo de tratamiento menor que la griseofulvina. Las interacciones farmacológicas tampoco constituyen un problema con la terbinafina. Los dermatofitos pueden responder al fluconazol, pero este fármaco se reserva para infecciones sistémicas más graves. La nistatina y la caspofungina no son útiles para el tratamiento de las infecciones dermatofíticas.

Antiprotozoarios 36

I. GENERALIDADES

Las infecciones protozoarias son frecuentes en los individuos de los países tropicales y subtropicales en vías de desarrollo, donde las condiciones sanitarias, las prácticas higiénicas y el control de los vectores de transmisión son inadecuados. Sin embargo, con el aumento de los viajes internacionales, las enfermedades protozoarias, como el paludismo, la amebiasis, la leishmaniosis, la tripanosomiasis, la tricomonosis y la giardiosis, ya no están limitadas a determinadas localizaciones geográficas. Los procesos metabólicos de los protozoos unicelulares están más próximos a los del huésped humano que a los de las bacterias patógenas procariotas, porque son eucariotas. Por lo tanto, las enfermedades protozoáricas son más difíciles de tratar que las bacterianas, y muchos de los fármacos antiprotozoarios provocan efectos tóxicos importantes en el huésped, sobre todo en las células cuya actividad metabólica es elevada, como las neuronales, las tubulares renales, las intestinales y las hematopoyéticas. En la mayoría de los fármacos antiprotozoarios no se ha demostrado que sean inocuos para la embarazada. En la figura 36.1 se resumen los fármacos que se emplean para tratar las infecciones protozoáricas.

II. QUIMIOTERAPIA PARA LA AMEBIASIS

La amebiasis (denominada también disentería amebiana) es una infección intestinal producida por *Entamoeba histolytica.* El proceso puede ser agudo o crónico, y los pacientes presentan diversos grados de afectación, desde la ausencia de síntomas hasta una diarrea leve o una disentería fulminante. El diagnóstico se establece aislando *E. histolytica* de las heces en fresco. El tratamiento va dirigido tanto al paciente con el proceso agudo como a los portadores asintomáticos, ya que *E. histolytica* en estado latente puede causar futuras infecciones en el portador u otros individuos.



Figura 36.1
Resumen de los antiprotozoicos.

A. Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica existe en dos formas: los quistes, que pueden sobrevivir fuera del organismo, y los trofozoítos, que no persisten fuera del organismo y son lábiles pero tienen capacidad invasiva. Los quistes ingeridos con alimentos o agua contaminados pasan a la luz intestinal, donde se liberan los trofozoítos, que se multiplican y, o bien invaden y ulceran la mucosa del intestino grueso, o simplemente se nutren de las bacterias intestinales. [Nota: una estrategia para tratar la amebiasis luminal consiste en añadir antibióticos como la *tetraciclina* a la pauta de tratamiento; con ello se reduce la flora intestinal, que es la principal fuente nutritiva de las amibas.] Los trofozoítos intraintestinales llegan lentamente al recto, donde vuelven a su forma quística y se expulsan con las heces. La presencia de un gran número de trofozoítos en la pared del colon puede producir también una invasión sistémica. La figura 36.2 ilustra el ciclo vital de *E. histolytica.*

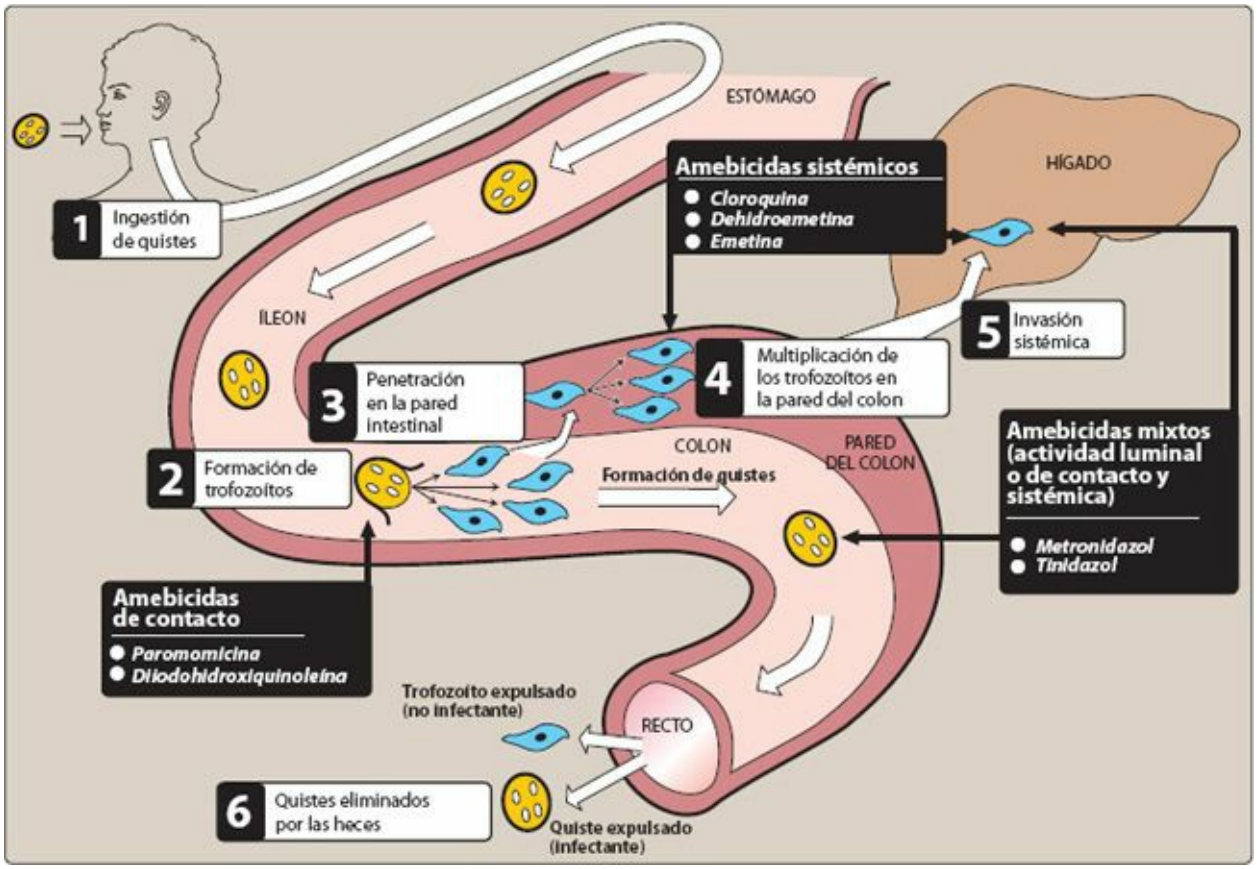


Figura 36.2
Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*; se muestran los lugares de acción de los fármacos amebicidas.

B. Clasificación de los amebicidas

Los fármacos amebicidas se dividen en amebicidas de contacto, sistémicos o mixtos (de contacto y sistémicos), según su lugar de acción (v. fig.36. 2). Por ejemplo, los amebicidas de contacto actúan sobre el parásito en la luz intestinal, mientras que los sistémicos lo hacen contra las amibas situadas en la pared intestinal y el hígado. Los amebicidas mixtos son eficaces contra las formas intestinales y sistémicas de la enfermedad, aunque sus concentraciones luminales son demasiado bajas para realizar el tratamiento con un solo fármaco.

C. Amebicidas mixtos (metronidazol y tinidazol)

1. **Metronidazol:** El *metronidazol*, un nitroimidazol, es el amebicida mixto de elección para el tratamiento de la amebiasis. Destruye los trofozoítos de *E. histolytica.* [Nota: el *metronidazol* se utiliza también con mucha frecuencia para tratar las infecciones por *Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis*, cocos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios (p. ej., *Bacteroides* spp.). Es el fármaco de elección para el tratamiento de la colitis seudomembranosa causada por el bacilo Gram positivo anaerobio *Clostridium difficile*, y también es eficaz para los abscesos cerebrales producidos por este microorganismo.]

   a. Mecanismo de acción: Algunos parásitos protozoarios anaerobios (incluidas las amibas) poseen unas proteínas transportadoras de electrones, semejantes a la ferrodoxina y con un bajo potencial redox, que participan en las reacciones metabólicas con captura de electrones. El grupo nitro del *metronidazol* puede servir como aceptor de electrones, de modo que se forman compuestos reducidos citotóxicos que se unen a las proteínas y al ADN, y que causan la muerte celular.

b. Farmacocinética: El *metronidazol* se absorbe de un modo rápido y completo tras la administración oral (fig. 36.3). [Nota: para el tratamiento de la amebiasis suele administrarse con un amebicida de contacto, como la *diyodohidroxiquinoleína* o la *paromomicina*. Con esta combinación se logran unos porcentajes de curación superiores al 90%.] El *metronidazol* se distribuye bien por los tejidos y líquidos corporales. Se encuentran concentraciones terapéuticas en los líquidos vaginal y seminal, saliva, leche y líquido cefalorraquídeo (LCR). El metabolismo del fármaco depende de la oxidación hepática de su cadena lateral por la acción de una oxidasa de función mixta, seguida de glucuronación. El tratamiento simultáneo con inductores de este sistema enzimático, como el *fenobarbital*, aumenta su metabolización. En cambio, los fármacos que inhiben este sistema, como la *cimetidina*, prolongan la semivida plasmática del *metronidazol*. El fármaco se acumula en los pacientes con hepatopatías graves. El producto original y sus metabolitos se eliminan por la orina.

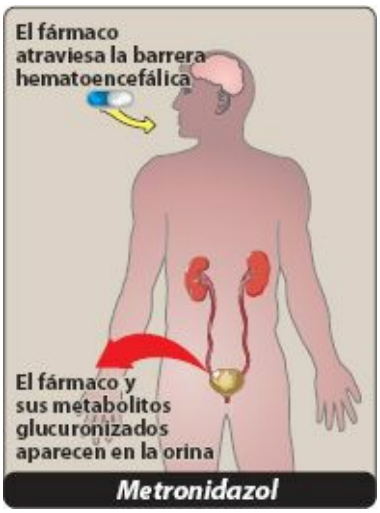


Figura 36.3
Administración y destino del *metronidazol*.

c. Efectos adversos: Los efectos adversos más comunes son los de tipo digestivo y se asocian a náuseas, vómitos, molestias epigástricas y calambres abdominales (fig. 36.4). A menudo los pacientes experimentan un desagradable sabor metálico en la boca. Otros efectos consisten en candidosis oral y, en raras ocasiones, problemas neurotóxicos, con mareos, vértigo y parestesias por afectación del sistema nervioso periférico [Nota: estos últimos justifican la interrupción del tratamiento.] Si se ingiere con alcohol, se produce un efecto de tipo *disulfiram* (v. pág. 120).

d. Resistencia: La resistencia al *metronidazol* no constituye un problema, aunque se han encontrado algunas especies de tricomonas resistentes al fármaco.

2. Tinidazol: El *tinidazol* es un nitroimidazol de segunda generación de espectro de actividad, absorción, efectos adversos e interacciones farmacológicas similares a las del *metronidazol*. En 2004 recibió la autorización de la *U.S. Food and Drug Administration* para el tratamiento de la amebiasis, abscesos hepáticos amebianos, giardiosis y tricomonosis. Fuera de Estados Unidos se ha venido utilizando durante décadas. El *tinidazol* es tan eficaz como el *metronidazol* y la duración del tratamiento es menor, pero es más caro que el *metronidazol* genérico.

D. Amebicidas de contacto

Después de haber completado el tratamiento de la amebiasis invasiva intestinal o extraintestinal, debe administrarse un amebicida de contacto como *yodoquinol*, *furoato de diloxanida* o

paromomicina, para combatir la colonización asintomática.



Figura 36.4
Efectos adversos del *metronidazol*.

1. **Diyodohidroxiquinoleína:** La *diiodohidroxiquinoleína*, una quinolona 8-hidroxi halogenada, es amebicida contra *E. histolytica* y eficaz frente a los trofozoítos intraluminales y las formas quísticas. Sus efectos adversos consisten en exantemas, diarrea y neuropatía periférica asociada a la dosis, incluida una rara neuritis óptica. Hay que evitar el uso prolongado de este fármaco.
2. **Paromomicina:** La *paromomicina*, un antibiótico aminoglucósido, sólo es eficaz frente a las formas intestinales (luminales) de *E. histolytica* y a los cestodos, debido a que no se absorbe significativamente en el aparato digestivo. Es un fármaco alternativo para tratar la criptosporidiosis. Aunque es directamente amebicida, también tiene una acción antiamebiana consistente en la reducción de la población de la flora intestinal. La acción amebicida directa se debe probablemente a sus efectos sobre las membranas celulares, en las que ocasiona fugas. Se absorbe muy escasamente tras la ingestión oral, y la cantidad que llega a absorberse se elimina por la orina. Los principales efectos adversos consisten en molestias digestivas y diarrea.

E. Amebicidas sistémicos

Estos fármacos son útiles para el tratamiento de los abscesos hepáticos o las infecciones de la pared intestinal por amibas.

1. **Cloroquina:** La *cloroquina* se utiliza en combinación con el *metronidazol* y el *furoato de diloxanida* para tratar y prevenir los abscesos hepáticos amebianos. En este tipo de abscesos elimina los trofozoítos, pero no es útil para tratar la amebiasis luminal. La *cloroquina* es también eficaz en el tratamiento del paludismo.
2. **Emetina y dehidroemetina:** La *emetina* y la *dehidroemetina* son fármacos alternativos para el tratamiento de la amebiasis. Inhiben la síntesis de proteínas bloqueando el alargamiento de la cadena.[1] La vía preferible es la i.m. La *emetina* se concentra en el hígado, donde persiste durante 1 mes después de una dosis única. Puede acumularse porque se metaboliza y excreta lentamente. Su semivida plasmática es de 5 días. El uso de estos alcaloides de la ipecacuana está limitado por su toxicidad (la *dehidroemetina* es menos tóxica que la *emetina*); es necesario un estrecho control

clínico y no deben tomarse durante más de 5 días. La *dehidroemetina* sólo está disponible para uso compasivo bajo un protocolo como fármaco en investigación en los *Centers for Disease Control and Prevention*. Entre los efectos adversos se encuentran los siguientes: dolor en el lugar de la inyección, náuseas transitorias, cardiotoxicidad (p. ej., arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva), debilidad neuromuscular, mareos y exantema. En la figura 36.5 se resume el tratamiento de la amebiasis.

SÍNDROME CLÍNICO	FÁRMACO
Portadores asintomáticos de quistes	*Diyodohidroxiquinoleína* o *Paromomicina*
Diarrea/disentería Extraintestinal	*Metronidazol* + *Diyodohidroxiquinoleína* o *Paromomicina*
Absceso amebiano hepático	*Cloroquina* + *Metronidazol* o *Furoato de diloxanida*

Figura 36.5
Opciones terapéuticas de aplicación frecuente para el tratamiento de la amebosis.

[1]Véase capítulo 31 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica***(4ª. ed.) para más información sobre la síntesis de las proteínas.

III. QUIMIOTERAPIA PARA EL PALUDISMO

El paludismo es una enfermedad infecciosa aguda producida por cuatro especies de protozoos del género *Plasmodium.* El parásito se transmite al ser humano a través de la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra, que vive en los terrenos húmedos y pantanosos. *Plasmodium falciparum* es la especie más peligrosa, y causante de una enfermedad aguda, rápida y fulminante, que cursa con fiebre alta, hipotensión ortostática y eritrocitosis masiva (elevación anormal del número de hematíes, con tumefacción y enrojecimiento de las extremidades). La infección por *P. falciparum* provoca obstrucción capilar y la muerte si no se instaura el tratamiento con rapidez. *Plasmodium vivax* causa una forma más leve de la enfermedad. *Plasmodium malariae* es común a muchas regiones tropicales, mientras que *Plasmodium ovale* se observa raramente. La resistencia adquirida por el mosquito a los insecticidas y por el parásito a los fármacos ha originado nuevos problemas terapéuticos, especialmente en el tratamiento de *P. falciparum.*

A. Ciclo vital del parásito del paludismo

La picadura de un mosquito infectado introduce esporozoítos de *Plasmodium* en la corriente sanguínea (fig. 36.6). Los esporozoítos llegan por la sangre al hígado, donde forman estructuras de tipo quístico que contienen miles de merozoítos. [Nota: el diagnóstico se basa en la identificación de los parásitos eritrocíticos en extensiones de sangre periférica.] Cuando es liberado, cada

merozoíto invade un hematíe y se convierte en un trofozoíto, que utiliza la hemoglobina como nutriente. Los trofozoítos se multiplican y se convierten en merozoítos. Más tarde, la célula infectada se rompe y libera hemo y merozoítos, que pueden penetrar en otros hematíes. [Nota: los merozoítos liberados pueden convertirse también en gametocitos, que llegan a los mosquitos con la sangre que ingieren en la picadura. De este modo vuelve a comenzar el ciclo, pues los gametocitos se convierten en esporozoítos en el insecto.] La eficacia del tratamiento farmacológico está en relación con la especie de plasmodio infectante y con el estadio de su ciclo vital al que va dirigido dicho tratamiento. En la figura 36.6 se resume el ciclo vital del parásito y los blancos de la intervención terapéutica.

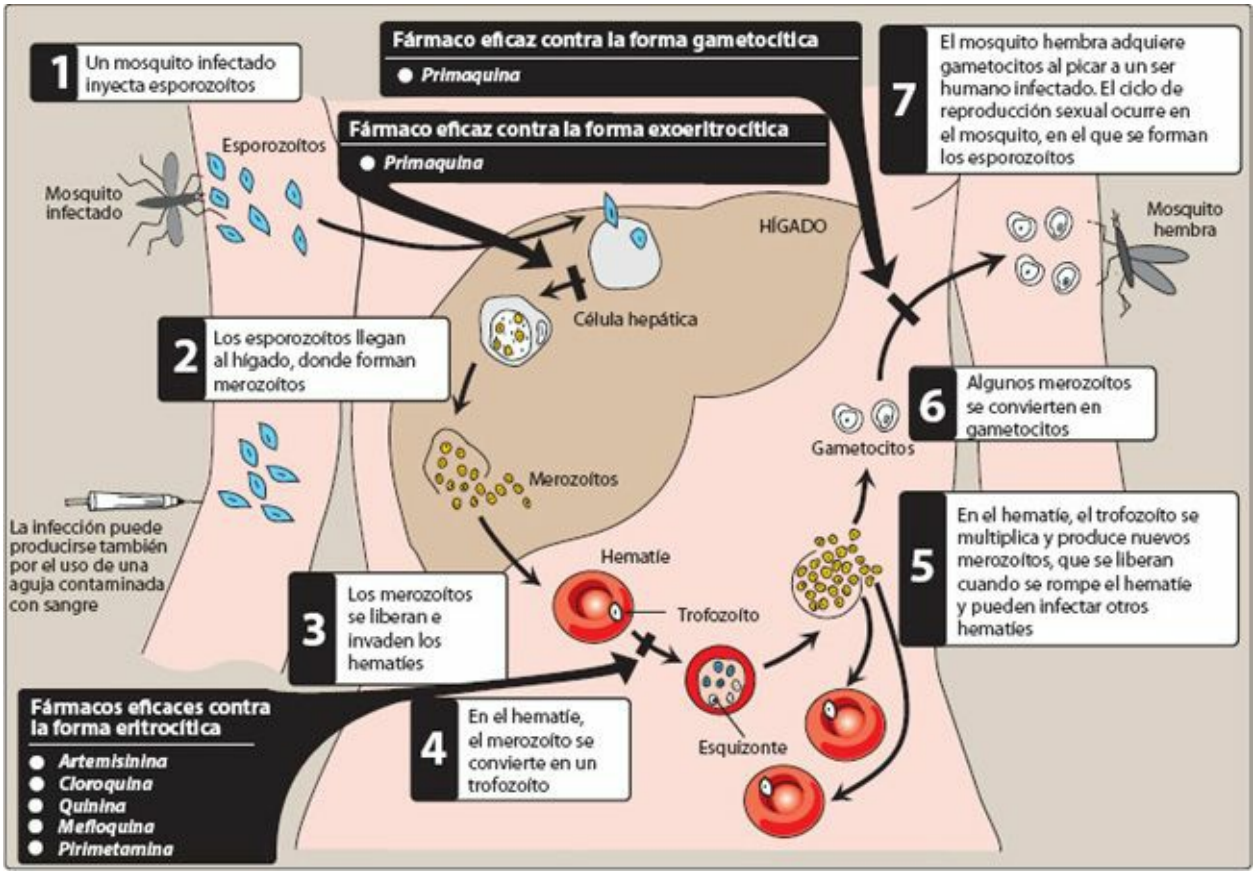


Figura 36.6
Ciclo vital del parásito causante del paludismo, *Plasmodium falciparum*, con los lugares de acción de los antipalúdicos.

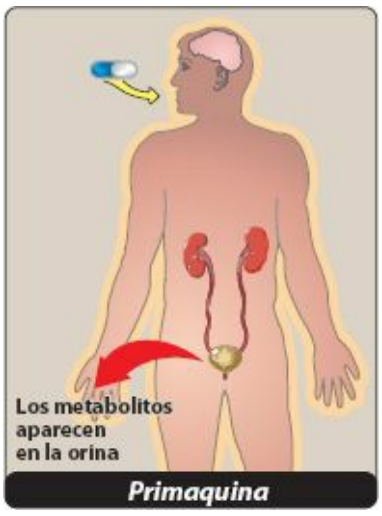


Figura 36-7
Administración y destino de la *primaquina*.

B. Esquizonticida hístico: primaquina

La *primaquina* es una 8-aminoquinolina que erradica las formas prima-rias exoeritrocíticas de *P. falciparum* y *P. vivax* y las formas secundarias exoeritrocíticas de los paludismos recurrentes (*P. vivax* y *P. ovale*). [Nota: la *primaquina* es el único fármaco que puede curar radicalmente el paludismo por *P. vivax* y *P. ovale*, que pueden permanecer en el hígado en forma exoeritrocítica una vez eliminada la forma eritrocítica de la enfermedad.] Las formas gametocíticas de los cuatro plasmodios quedan destruidas en el plasma o se impide su maduración posterior en el mosquito, con lo cual se interrumpe la transmisión de la enfermedad. [Nota: la *primaquina* no es eficaz contra el estadio eritrocítico del paludismo, y por esta razón se combina a menudo con un fármaco esquizonticida sanguíneo, como la *cloroquina*, la *quinina*, la *mefloquina* o la *pirimetamina*.]

1. **Mecanismo de acción:** No se conoce bien. Se cree que los metabolitos de la *primaquina* actúan como oxidantes y son responsables de la acción esquizonticida y de los efectos tóxicos consistentes en hemólisis y metahemoglobinemia.

2. **Farmacocinética:** La *primaquina* se absorbe bien por v.o. y no se concentra en los tejidos. Se oxida rápidamente a muchos compuestos, principalmente a la forma desaminada del fármaco. No se ha establecido cuál es el compuesto que posee la acción esquizonticida. Los metabolitos aparecen en la orina (fig. 36.7).

3. **Efectos adversos:** La *primaquina* origina escasos efectos adversos, a excepción de la anemia hemolítica que induce en los pacientes con déficit genético de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa[2] (fig. 36.8). Otras manifestaciones tóxicas que se observan con dosis altas del fármaco consisten en molestias abdominales, especialmente cuando se administra en combinación con la *cloroquina* (esto puede influir en la colaboración del paciente), y metahemoglobinemia ocasional. La granulocitopenia y la agranulocitosis son raras, excepto en los pacientes con lupus o artritis (ambas afecciones se agravan con el fármaco). La *primaquina* está contraindicada en el embarazo. Todas las especies de *Plasmodium* pueden desarrollar resistencia a la *primaquina*.

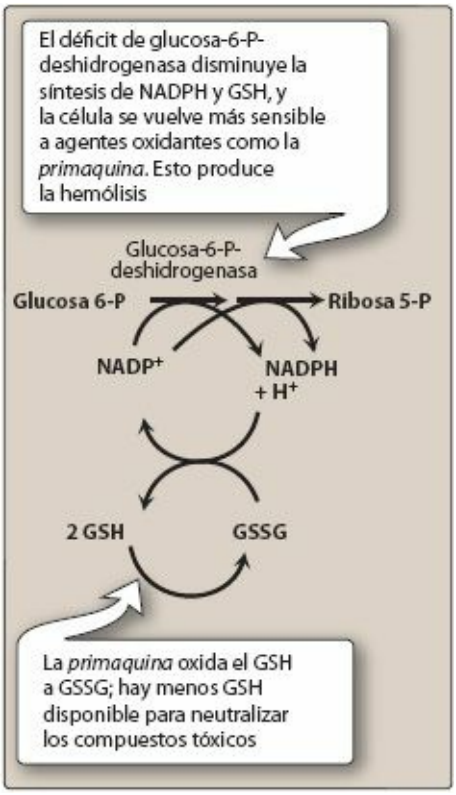


Figura 36.8
Mecanismo de la anemia hemolítica inducida por la *primaquina*. GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidado; $NADP^+$, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reducido.

C. Esquizonticida sanguíneo: cloroquina

La *cloroquina* es una 4-aminoquinolina sintética que ha sido la base del tratamiento antipalúdico. Es el fármaco de elección en el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* eritrocítico, excepto de las formas resistentes, y altamente específica para la forma asexual de los plasmodios. Es menos eficaz contra el paludismo por *P. vivax*. La *cloroquina* es eficaz también en el tratamiento de la amebiasis extraintestinal. [Nota: la acción antiinflamatoria de la *cloroquina* explica su administración ocasional para tratar la artritis reumatoide y el lupus eritematoso discoide.]

[2]Véase capítulo 13 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

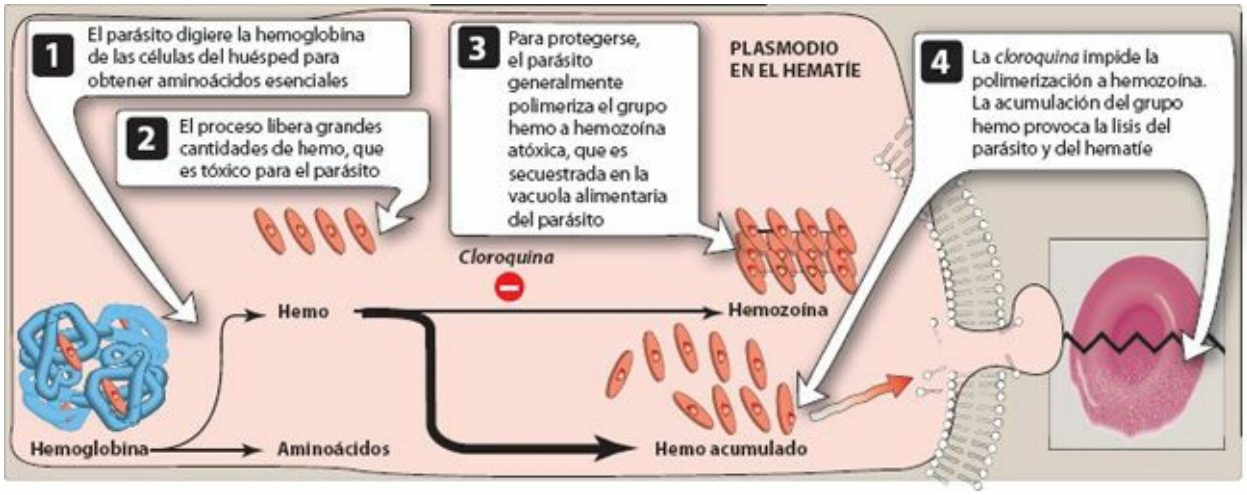


Figura 36.9
Acción de la *cloroquina* sobre la formación de hemozoína por las especies de *Plasmodium.*

1. **Mecanismo de acción:** Aunque todavía no se conocen de un modo completo los mecanismos que emplea la *cloroquina* para destruir los parásitos del plasmodio, los procesos que se describen a continuación son esenciales para la acción letal del fármaco (fig. 36.9). Después de atravesar las membranas del hematíe y del plasmodio, la *cloroquina* (una base diprótica débil) se concentra en la vacuola alimentaria ácida del microorganismo, principalmente por atrapamiento iónico. Esta vacuola ácida es el lugar donde el parásito ingiere la hemoglobina del huésped para obtener los aminoácidos esenciales. Sin embargo, en este proceso se liberan también grandes cantidades de hemo soluble (ferriprotoporfirina IX), tóxica para el parásito. Para protegerse, el parásito polimeriza el hemo a hemozoína (un pigmento), que es secuestrada en la vacuola alimentaria del parásito. La *cloroquina* se une específicamente al hemo e impide su polimerización a hemozoína. El aumento del pH y la acumulación de hemo produce lesiones oxidativas de las membranas y, finalmente, la lisis del plasmodio y el hematíe. La unión al hemo y la prevención de la polimerización es un paso crucial en la actividad antiplasmodio del fármaco, y puede ser un mecanismo unificador para compuestos tan diversos como la *cloroquina*, la *quinidina* y la *mefloquina.*

2. **Farmacocinética:** La *cloroquina* se absorbe rápida y completamente tras la administración oral. Habitualmente son suficientes 4 días de tratamiento para curar la enfermedad. El fármaco se concentra en los hematíes, el hígado, el bazo, el riñón, el pulmón, los tejidos que contienen melanina y los leucocitos. Por lo tanto, tiene un gran volumen de distribución. El fármaco persiste también en los hematíes (v. «Mecanismo de acción»), penetra en el sistema nervioso central (SNC) y atraviesa la placenta. La *cloroquina* se desalquila por la acción del sistema de la oxidasa hepática de función mixta, aunque algunos productos metabólicos conservan su actividad antipalúdica. El fármaco original y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina (fig. 36.10). La tasa de excreción aumenta si se acidifica la orina.

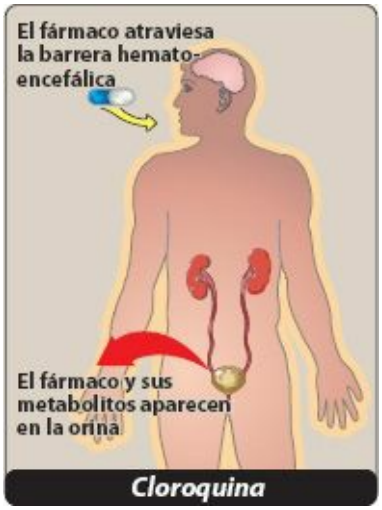


Figura 36.10
Administración y destino de la *cloroquina*.

3. **Efectos adversos:** Los efectos adversos son mínimos a las dosis bajas que se utilizan para la quimiodepresión del paludismo. A dosis más altas aumentan los efectos tóxicos y se presentan trastornos digestivos, prurito, cefalea y visión borrosa (fig. 36.11). [Debe practicarse sistemáticamente un examen oftalmológico.] Con la administración crónica se producen cambios de color en los lechos ungueales y las mucosas. La *cloroquina* ha de emplearse con precaución en los pacientes con disfunción hepática, problemas gastrointestinales importantes o alteraciones neurológicas o sanguíneas. Su efecto de tipo quinidínico puede ocasionar cambios electrocardiográficos. También exacerba la dermatitis producida por los tratamientos con *oro* o *fenilbutazona*. [Nota: los pacientes con psoriasis o porfiria no deben ser tratados con *cloroquina*, ya que puede provocar una crisis aguda.]

4. **Resistencia:** La resistencia del plasmodio a los fármacos disponibles se ha convertido en un grave problema en África, Asia y la mayoría de las zonas de América central y Sudamérica. El *P. falciparum* resistente a la *cloroquina* presenta modificaciones multigénicas que le confieren un elevado nivel de resistencia. [Nota: ante un microorganismo resistente a la *cloroquina*, el tratamiento consiste habitualmente en la administración por v.o. de una combinación de *quinina*, *pirimetamina* y una sulfamida como la *sulfadoxina*.]



Figura 36.11
Algunos efectos adversos que se asocian habitualmente conla *cloroquina.*

D. Esquizonticida sanguíneo: mefloquina

La *mefloquina* es prometedora como fármaco único eficaz para suprimir y curar las infecciones por las formas multirresistentes de *P. falciparum*. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de su acción, es posible que lesione la membrana del parásito igual que la *quinina*. Se han identificado especies resistentes. La *mefloquina* se absorbe bien después de la administración oral, y se concentra en el hígado y el pulmón. Su semivida es prolongada (17 días), debido a que se concentra en diversos tejidos y a que circula de forma continua a través de los sistemas enterohepático y enterogástrico. El fármaco se metaboliza ampliamente y su principal vía de excreción son las heces. Las reacciones adversas a dosis altas pueden ser desde náuseas, vómitos y mareos hasta desorientación, alucinaciones y depresión. Si la *mefloquina* se administra conjuntamente con la *quinina* o la *quinidina*, es posible que aparezcan anomalías electrocardiográficas y paro cardíaco.

E. Esquizonticidas sanguíneos: quinina y quinidina

La *quinina* y su estereoisómero, la *quinidina*, interfieren en la polimerización del grupo hemo y destruyen la forma eritrocítica del plasmodio parásito. Estos fármacos se reservan para las infestaciones graves y para las especies palúdicas resistentes a fármacos como la *cloroquina*. Por v.o., la *quinina* se distribuye bien por el organismo y puede llegar al feto. La alcalinización de la orina disminuye su excreción. El principal efecto adverso de la *quinina* es el quininismo, un síndrome caracterizado por náuseas, vómitos, acúfenos y vértigo. Estos efectos son reversibles y no se consideran un motivo para suspender el tratamiento, que sí debe suspenderse si se obtiene prueba de Coombs positiva para la anemia hemolítica. Entre sus interacciones farmacológicas cabe citar la potenciación de los bloqueadores neuromusculares y la elevación de las concentraciones plasmáticas de *digoxina*, si se toman simultáneamente con la *quinina*. La absorción de la *quinina* se retrasa cuando se administra con antiácidos que contienen aluminio. La *quinina* es fetotóxica.

F. Esquizonticida sanguíneo: artemisinina

La *artemisinina* deriva de la planta qinghaosu, que durante más de dos milenios se ha venido utilizando en la medicina china para el tratamiento de las fiebres y el paludismo. La *artemisinina* (o uno de sus derivados) está disponible para el tratamiento del paludismo grave por *P. falciparum* multirresistente. En su acción antipalúdica interviene la producción de radicales libres dentro de la vacuola alimentaria del plasmodio, que se produce tras la escisión del puente endoperóxido del fármaco por el hierro del grupo hemo en los hematíes parasitados. Se cree que también se une de modo covalente a determinadas proteínas palúdicas y las lesiona. Está disponible por v.o., rectal e i.v., pero su corta semivida impide su uso en la quimioprofilaxis. Se metaboliza en el hígado y se excreta principal-mente a través de la bilis. Los efectos adversos consisten en náuseas, vómitos y diarrea, pero en general la *artemisinina* es notablemente segura. Las dosis extremadamente elevadas pueden causar neurotoxicidad y prolongación del intervalo QT.

G. Esquizonticida y esporonticida sanguíneo: pirimetamina

El agente antifolato *pirimetamina* se utiliza con frecuencia como esquizonticida sanguíneo para una cura radical. También actúa como un esporonticida potente en el intestino del mosquito cuando lo ingiere con la sangre del huésped humano. La *pirimetamina* inhibe la dihidrofolato reductasa[3] del plasmodio a concentraciones mucho menores que las necesarias para inhibir la enzima de los mamíferos. Esta inhibición priva al protozoo del tetrahidrofolato, un cofactor necesario para la biosíntesis *de novo* de purinas y pirimidinas y para la interconversión de ciertos aminoácidos. La *pirimetamina* es eficaz por sí sola frente a *P. falciparum*. En combinación con una sulfamida, se utiliza también frente a *P. malariae* y *Toxoplasma gondii*. Si durante el tratamiento con *pirimetamina* se produce una anemia megaloblástica, ésta puede curarse con *leucovorina*. En la figura 36.12 se exponen algunas opciones terapéuticas en el tratamiento del paludismo.

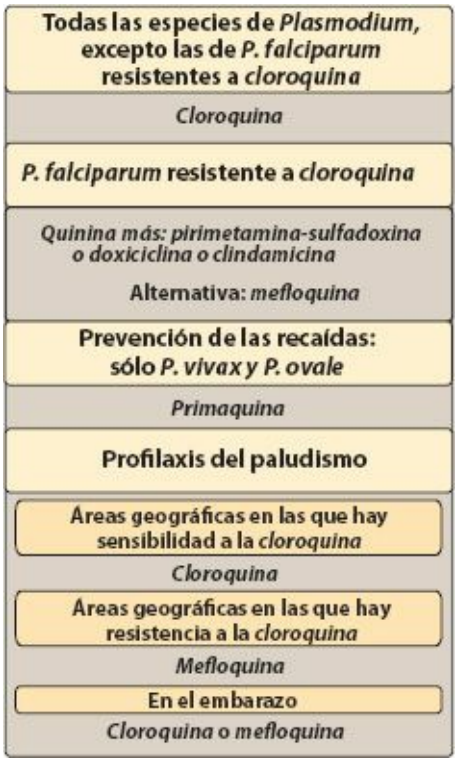


Figura 36.12
Tratamiento y profilaxis del paludismo.

IV. QUIMIOTERAPIA PARA LA TRIPANOSOMIASIS

La tripanosomiasis se refiere a dos procesos crónicos, en último término le-tales, producidos por especies de *Tripanosoma:* la enfermedad del sueño africana y la enfermedad del sueño americana (fig. 36.13). En la enfermedad del sueño africana, los microorganismos causales, *Tripanosoma brucei gambiense* y *Tripanosoma brucei rhodesiense*, viven y crecen inicialmente en la sangre. El parásito invade el SNC y produce una inflamación cerebral y medular causante de la característica letargia y, finalmente, un sueño continuo. La enfermedad de Chagas (enfermedad del sueño americana) es producida por *Tripanosoma cruzi* y se da en Sudamérica.

A. Melarsoprol

El *melarsoprol* es un derivado del óxido de mersalilo, un arsenical trivalente. Su uso se limita al tratamiento de las infecciones por tripanosomas, habitualmente en su estadio final, en el cual se produce afectación del SNC, y es letal para estos parásitos.

1. **Mecanismo de acción:** El fármaco reacciona con los grupos sulfhidrilo de diversas sustancias, incluidas las enzimas del microorganismo, que pueden ser más sensibles, y las del huésped, que pueden serlo menos. Hay datos indicativos de que las células de los mamíferos pueden ser menos permeables al fármaco y, por lo tanto, quedan protegidas frente a sus efectos tóxicos. La resistencia al tripanosoma puede deberse también a una menor permeabilidad al fármaco.

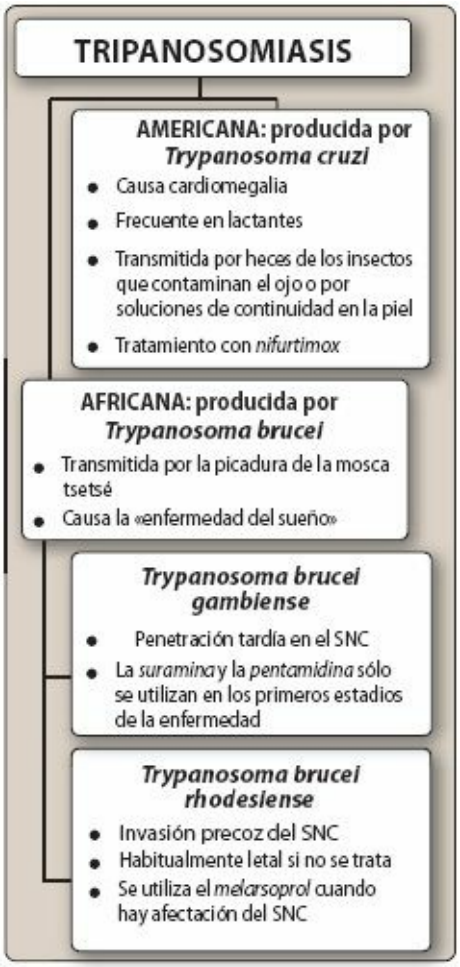


Figura 36.13
Resumen de la tripanosomosis.

[3]Véase capítulo 28 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para consultar sobre la dihidrofolato reductasa.

2. Farmacocinética: El *melarsoprol* suele administrarse en inyección i.v. lenta con una aguja fina, aunque se absorbe en el aparato digestivo. Como es muy irritante, hay que procurar que no se infiltre en los tejidos circundantes. En el LCR se alcanzan concentraciones tripanosomicidas adecuadas, a diferencia de lo que ocurre con la *pentamidina*, que no penetra en el LCR. El *melarsoprol* es el fármaco de elección en el tratamiento de *T. brucei rhodesiense*, que invade rápidamente el SNC, así como en la meningoencefalitis causada por *T. brucei gambiense*. El huésped oxida fácilmente el *melarsoprol* a un compuesto arsenical pentavalente relativamente atóxico. La semivida del fármaco es muy corta y se excreta rápidamente por la orina (fig. 36.14).

3. Efectos adversos: La toxicidad sobre el SNC es el efecto adverso más grave del tratamiento con *melarsoprol*. La encefalopatía puede aparecer poco después de la primera serie de tratamiento y puede ser letal, aunque suele revertir. También aparecen reacciones de hipersensibilidad o fiebre después de la inyección. Los trastornos digestivos, que se asocian a vómitos intensos y dolores abdominales, pueden minimizarse si el paciente está en ayuno durante la inyección y en las horas siguientes. El *melarsoprol* está contraindicado en los pacientes con gripe. Se ha observado la aparición de anemia hemolítica en los individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogena.

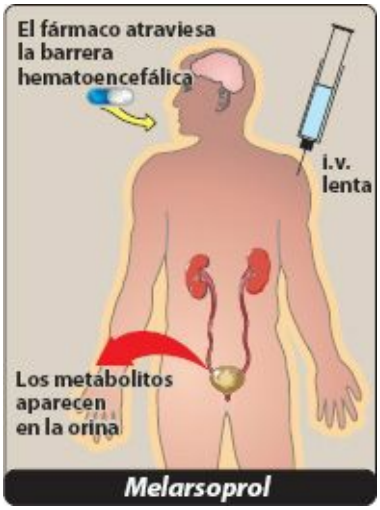


Figura 36.14
Administración y destino del *melarsoprol*.

B. Isetionato de pentamidina

La *pentamidina* es activa frente a diversas infecciones protozoáricas, incluidas las causadas por muchos tripanosomas como *T. brucei gambiense*, para la cual el fármaco se utiliza como tratamiento y prevención del estadio hematológico de la infección por el microorganismo. Sin embargo, algunos tripanosomas son resistentes, por ejemplo, *T. cruzi*. La *pentamidina* también es eficaz en el tratamiento de la blastomicosis sistémica (producida por el hongo *Blastomyces dermatitidis*) y de las infecciones causadas por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*, un nombre que se utiliza ahora para designar al microorganismo presente en los animales). [Nota: actualmente se considera que es un hongo, aunque no es sensible a los fármacos antimicóticos. La combinación *trimetoprima-sulfametoxazol* es el fármaco de elección en

las infecciones por *P. jiroveci*, pero la *pentamidina* es el preferible para la neumonía por *P. jiroveci* que no ha respondido a la combinación *trimetoprima-sulfametoxazol*. El fármaco se emplea actualmente para tratar a los individuos infectados por *P. jiroveci* que son alérgicos a las sulfamidas. Como consecuencia de la creciente incidencia de la neumonía causada por este microorganismo en los pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha otorgado un papel importante a la *pentamidina* en la quimioterapia.] La *pentamidina* es también una alternativa al *estibogluconato* en el tratamiento de la leishmaniasis.

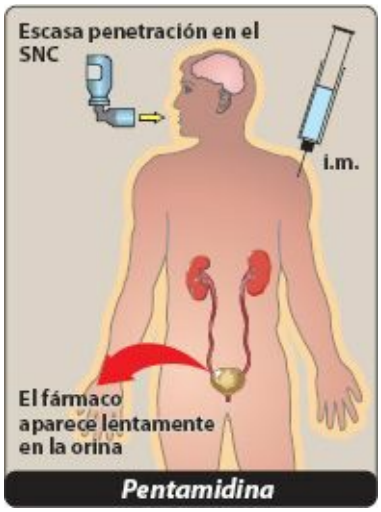


Figura 36.15
Administración y destino de la *pentamidina.*

1. **Mecanismo de acción:** *Tripanosoma brucei* concentra la *pentamidina* a través de un sistema de captación de alta afinidad dependiente de energía. [Nota: la resistencia se asocia con la incapacidad del tripanosoma para concentrar el fármaco.] Aunque no se ha definido su mecanismo de acción, hay pruebas de que el fármaco se une al ADN del parásito e interfiere en la síntesis del ARN, el ADN, los fosfolípidos y las proteínas del parásito.

2. **Farmacocinética:** La *pentamidina* se administra en soluciones recién preparadas, por vía i.m. o en aerosol (fig. 36.15). [Nota: la vía i.v. no seutiliza porque provoca reacciones adversas graves, como la caída brusca de la presión arterial y taquicardia.] El fármaco se concentra y almacena en el hígado y el riñón durante un largo período. Como no penetra en el LCR, es ineficaz contra el estadio meningoencefalítico de la tripanosomiasis. No se metaboliza y se excreta muy lentamente en la orina. Su semivida plasmática es de unos 5 días.

3. **Efectos adversos:** Puede producirse una disfunción renal grave que revierte al suspender el fármaco. Otras reacciones adversas consisten en hipotensión, mareos, exantemas y toxicidad sobre las células β pancreáticas.

C. Nifurtimox

El *nifurtimox* se utiliza únicamente para el tratamiento de las infecciones agudas por *T. cruzi* (enfermedad de Chagas), aunque en el tratamiento del estadio crónico de estas infecciones ha dado unos resultados variables. [Nota: el *nifurtimox* es supresor, no curativo.] Se trata de un compuesto nitroaromático, de modo que experimenta alguna reducción y, posteriormente, genera radicales de oxígeno intracelulares, como el superóxido y el peróxido de hidrógeno[4] (fig. 36.16). Estos radicales, muy reactivos, son tóxicos para *T. cruzi*, que carece de catalasa[5]. [Nota: las células de los

mamíferos están parcialmente protegidas frente a estas sustancias por la presencia de enzimas como la catalasa, la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa.] El *nifurtimox* se administra por v.o., se absorbe rápidamente y se metaboliza a productos no identificados que se excretan por la orina. Los efectos adversos son frecuentes en la administración crónica, especialmente en las personas de edad avanzada. Las principales acciones tóxicas son: reacciones de hipersensibilidad inmediata, como anafilaxia; reacciones de hipersensibilidad tardía, como dermatitis e ictericia, y problemas digestivos, que pueden ser lo bastante graves para hacer adelgazar al paciente. Las neuropatías periféricas son relativamente frecuentes, y también pueden aparecer trastornos del SNC. Además, en ocasiones se suprimen las reacciones de inmunidad celular.

D. Suramina

La *suramina* se utiliza principalmente en el tratamiento precoz de la tripanosomiasis africana y, muy especialmente, en la profilaxis de esta enfermedad. Es demasiado reactiva e inhibe muchas enzimas, entre ellas las que intervienen en el metabolismo energético (p. ej., fosfato de glicerol deshidrogenasa;[6]) parece que este es el mecanismo más estrechamente relacionado con la actividad tripanosomicida. El fármaco ha de inyectarse por vía i.v. Se une a las proteínas plasmáticas, permanece en el plasma durante largo tiempo y se acumula en el hígado y en las células del túbulo proximal renal. La gravedad de las reacciones adversas obliga a controlar estrechamente al paciente, sobre todo si su estado está debilitado. Aunque infrecuentes, las reacciones adversas incluyen náuseas, vómitos (que debilitan aún más al paciente), choque, pérdida de la conciencia, urticaria aguda y problemas neurológicos, como parestesias, fotofobia, edemas palpebrales e hiperestesia en manos y pies. Es frecuente la albuminuria, pero si aparecen cilindruria (cilindros renales en la orina) y hematuria debe interrumpirse el tratamiento.

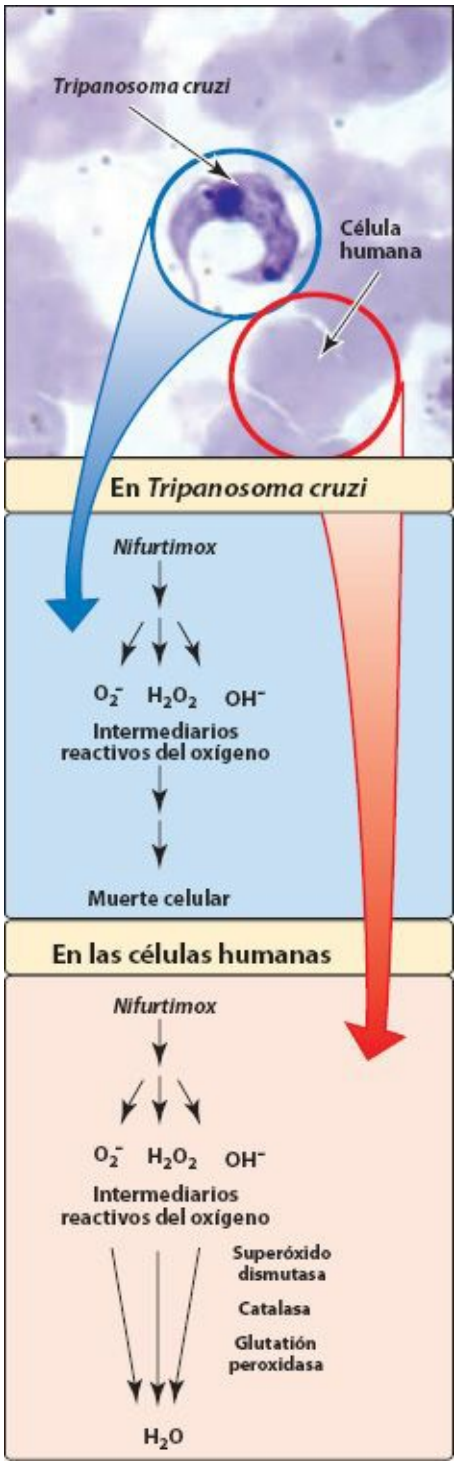


Figura 36.16
Producción de intermediarios tóxicos por la acción del *nifurtimox.*

[4]Véase capítulo 13 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre los intermediarios reactivos del oxígeno.
[5]Véase capítulo 13 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la catalasa.
[6]Véase capítulo 16 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la glicerol fosfato deshidrogenasa.

E. Benznidazol

El *benznidazol* es un derivado nitroimidazólico que inhibe la síntesis de proteínas y del ácido ribonucleico en las células de *T. cruzi*. Es una alter-nativa al tratamiento de las fases aguda e indeterminada de la enfermedad de Chagas, pero no ofrece ninguna ventaja importante sobre el *nifurtimox* en lo que se refiere a la eficacia y la toxicidad. El *benznidazol* se recomienda, en cambio, como profilaxis de las infecciones por *T. cruzi* en los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, pues el tratamiento en los potenciales donantes no siempre es eficaz.

V. QUIMIOTERAPIA PARA LA LEISHMANIASIS

Existen tres tipos de leishmaniiasis: cutánea, mucocutánea y visceral. [Nota: en el tipo visceral (hígado y bazo), el parásito se encuentra en la corriente sanguínea y puede causar problemas muy graves.] La leishmaniosis se transmite de los animales al ser humano (y entre los humanos) por la picadura de flebótomos infectados. El diagnóstico se establece al demostrar la presencia del parásito en muestras de biopsia y en las lesiones cutáneas. Los tratamientos de la leishmaniasis y la tripanosomiasis son difíciles, porque la toxicidad y el porcentaje de fracasos de los fármacos eficaces son una limitación. Los antimoniales pentavalentes, como el *estibogluconato sódico*, son el tratamiento convencional que se utiliza para la leishmaniosis; la *pentamidina* y la *anfotericina B* son fármacos de refuerzo. También se ha observado que el *alopurinol* es eficaz (la forma amastigote[7] del microorganismo lo convierte en un metabolito tóxico).

A. Ciclo vital del microorganismo causal: *Leishmania* spp.

El flebótomo transfiere la forma de promastigote flagelado del protozoario, que es rápidamente fagocitado por los macrófagos. En el interior del macrófago, los promastigotes experimentan un cambio rápido a amastigotes no flagelados y se multiplican, con la consiguiente muerte de la célula. Los amastigotes recién liberados son fagocitados de nuevo y se reanuda el ciclo.

B. Estibogluconato sódico

El *estibogluconato sódico* no es eficaz *in vitro.* Por lo tanto, se ha propuesto que la reducción al compuesto antimonial trivalente sería esencial para la acción del fármaco, aunque no se ha determinado cuál es el mecanismo exacto. Se han hallado pruebas sobre la inhibición de la glucólisis en la reacción de fosfofructocinasa[8] en el parásito. Como el *estibogluconato sódico* no se absorbe por vía oral, debe administrarse parenteralmente, tras lo cual se distribuye por el compartimento extravascular. Su metabolismo es mínimo, y el fármaco se excreta por la orina (fig. 36.17). Los efectos adversos consisten en dolor en el lugar de la inyección, molestias digestivas y arritmias cardíacas. Hay que controlar periódicamente las funciones renal y hepática.

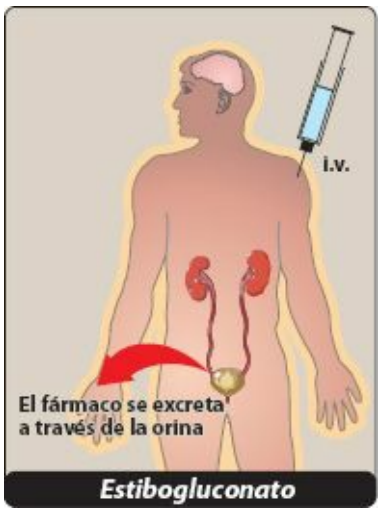


Figura 36.17
Administración y destino del *estibogluconato.*

[7]Véase capítulo 21 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (2ª. ed.) para más información sobre la leishmaniosis.
[8]Véase capítulo 8 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para revisar la reacción de la fosfofructocinasa.

VI. QUIMIOTERAPIA PARA LA TOXOPLASMOSIS

Una de las infecciones más frecuentes en el ser humano es la producida por el protozoario *Toxoplasma gondii*, que se transmite al consumir carne infectada cruda o no suficientemente cocinada.[9] Las embarazadas infectadas pueden transmitir el microorganismo al feto. Los gatos son los únicos animales que excretan ovoquistes, que pueden infectar a otros animales o al ser humano. El tratamiento de elección para esta enfermedad es el antifolato *pirimetamina*. También es eficaz una combinación de *sulfadiazina* y *pirimetamina*. A menu-do se administra *leucovorina* (ácido folínico) como protección contra el déficit de folato. Otros inhibidores de la biosíntesis del folato, como la *trimetoprima* y el *sulfametoxazol*, carecen de eficacia terapéutica frente a la toxoplasmosis. [Nota: si se observa el comienzo de un exantema, debe suspenderse la *pirimetamina*, porque la hipersensibilidad a este fármaco puede ser grave.]

VII. QUIMIOTERAPIA PARA LA GIARDIASIS

Giardia lamblia es el parásito intestinal que se diagnostica con más frecuencia en Estados Unidos.[10] Su ciclo vital consta sólo de dos estadios: el trofozoíto binucleado con cuatro flagelos y el quiste con cuatro núcleos, resistente a los fármacos (fig. 36.18). La ingestión, habitualmente a través de agua contaminada, conduce a la infección. Los trofozoítos están presentes en el intestino delgado y se dividen por fisión primaria. En algunas ocasiones se forman quistes, que se excretan por las heces. Aunque algunas infecciones son asintomáticas, pueden producirse diarreas intensas, muy graves en los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento de elección es una serie de 5 días con *metronidazol*. El *tinidazol*, de eficacia similar al *metronidazol* en la giardiosis, es una alternativa, pero su pauta de administración es mucho más breve que la de éste (2 g una sola vez). La *nitazoxanida*, un derivado del nitrotiazol de estructura similar al *ácido acetilsalicílico*, se ha autorizado recientemente para el tratamiento de la giardiasis. La *nitazoxanida* también posee la misma eficacia que el *metronidazol*, y la serie de tratamiento se acorta en 2 días.

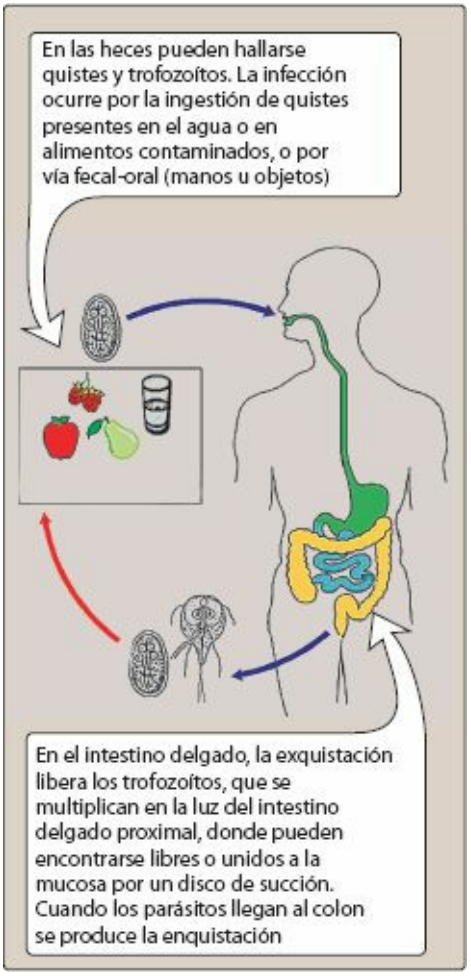


Figura 36.18
Ciclo vital de *Giardia lamblia.*

[9]Véase capítulo 21 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para más información sobre la toxoplasmosis.
[10]Véase capítulo 21 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Microbiología*** (2ª. ed.) para más información sobre la giardiosis.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

36.1 Un hombre de 36 años, de ascendencia libanesa, se está tratando de paludismo por *Plasmodium vivax*. El paciente presenta fatiga intensa, dolor de espalda y orina oscura. ¿Cuál de los siguientes fármacos antipalúdicos es más probable que haya ocasionado estos síntomas?

A. Pirimetamina.
B. Artemisinina.
C. Cloroquina.
D. Quinina.
E. Primaquina.

Respuesta correcta = E. Los síntomas que presenta el paciente son compatibles con una anemia hemolítica. Se trata de un varón y procede de la cuenca mediterránea, y ambos factores se asocian con el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La primaquina

es el fármaco que causa anemia hemolítica con mayor probabilidad.

36.2 ¿A cuál de los siguientes fármacos antipalúdicos se asocian síntomas de toxicidad como acúfenos, mareos, visión borrosa y cefaleas?

A. Primaquina.
B. Quinina.
C. Pirimetamina.
D. Cloroquina.
E. Sulfadoxina.

Respuesta correcta = B. Los síntomas son característicos del quininismo, producido por la quinina o la quinidina. Los otros fármacos no causan esta constelación de síntomas.

36.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos se recomienda para el tratamiento del paludismo grave y multirresistente por *Plasmodium falciparum*?

A. Artemisinina.
B. Cloroquina.
C. Quinina.
D. Estibogluconato sódico.
E. Primaquina.

Respuesta correcta = A. La artemisinina es el fármaco antipalúdico recomendado para el paludismo multirresistente y potencialmente letal por *Plasmodium falciparum*. El parásito es resistente a la cloroquina y a la quinina e insensible a la primaquina o el estibogluconato.

36.4 Un hombre de 22 años, que hace frecuentes excursiones presenta diarrea y fatiga. En las muestras de heces se observan microorganismos binucleados con cuatro flagelos. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería eficaz para tratar esta infestación?

A. Metronidazol.
B. Quinidina.
C. Pentamidina.
D. Sulfadoxina.
E. Estibogluconato.

Respuesta correcta = A. El paciente sufre giardiosis, y el metronidazol es el fármaco de elección para esta infección protozoica intestinal. La infección se produjo probablemente al beber agua de una corriente contaminada. Los otros fármacos no son eficaces contra las giardias.

Antihelmínticos 37

I. GENERALIDADES

Existen tres grupos principales de helmintos (vermes) que infestan al ser humano: nematodos, trematodos y cestodos. Como en todas las pautas antibióticas, los blancos metabólicos de los fármacos antihelmínticos (fig. 37.1) están presentes en el parásito pero ausentes o con características diferentes en el huésped. En la figura 37.2 se ilustra la elevada incidencia de las helmintosis.



Figura 37.1
Resumen de los antihelmínticos.

II. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LAS INFESTACIONES POR NEMATODOS

Los nematodos son unos helmintos redondos y alargados que poseen un aparato digestivo completo, con boca y ano. Causan infestaciones en el intestino, la sangre y los tejidos.

A. Mebendazol

El *mebendazol*, un compuesto benzimidazólico sintético, es eficaz contra una amplia gama de nematodos. Es un fármaco preferente para el tratamiento de las infestaciones por tricocéfalos (*Trichuris trichiura*), oxiuros (*Enterobius vermicularis*), anquilostomas (*Necator americanus y Ancylostoma duodenale*) y áscaris (*Ascariasis lumbricoides*). El *mebendazol* se une a los microtúbulos del parásito e interfiere en su acoplamiento, y también disminuye la captación de glucosa por parte de éste, tras lo cual los parásitos afectados son expulsados con las heces. El *mebendazol* es casi insoluble en soluciones acuosas. El organismo apenas absorbe una pequeña cantidad de la dosis oral (que se toma masticada), a menos que se ingiera con una comida rica en grasas. El fármaco experimenta un metabolismo de primer paso a compuestos inactivos. El *mebendazol* casi no tiene efectos tóxicos, aunque los pacientes pueden presentar dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, está contraindicado en el embarazo (fig. 37.3) porque se ha demostrado que es embriotóxico y teratógeno en los animales de experimentación.

B. Pamoato de pirantel

Junto con el *mebendazol*, el *pamoato de pirantel* es eficaz en el tratamiento de la ascaridosis, la

oxiurosis y la anquilostomosis (fig. 37.4). El *pamoato de pirantel* se absorbe mal en el aparato digestivo y ejerce su acción en el tracto intestinal. Actúa como un bloqueador neuromuscular despolarizante, y activa persistentemente los receptores nicotínicos del parásito. A continuación, el helminto paralizado es expulsado del tracto intestinal del huésped. Los efectos adversos son leves y consisten en náuseas, vómitos y diarrea.

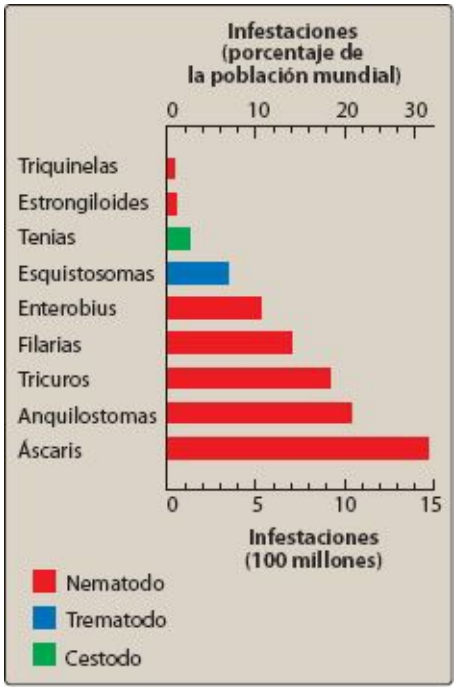


Figura 37.2
Incidencia relativa de las helmintosis en todo el mundo.

C. Tiabendazol

El *tiabendazol*, otro benzimidazol sintético, es eficaz contra la estrongiloidosis causada por *Strongyloides stercoralis*, la larva migratoria cutánea y los estadios precoces de la triquinosis (causada por *Trichinella spiralis;* v. fig. 37.4). Como otros benzimidazoles, el *tiabendazol* altera la agregación microtubular. Aunque es casi insoluble en agua, el fármaco se absorbe fácilmente por v.o. Se hidroxila en el hígado y se excreta por la orina. Los efectos adversos más frecuentes son: mareos, anorexia, náuseas y vómitos. Se ha descrito la aparición de síntomas del sistema nervioso central (SNC) y se han producido fallecimientos en casos de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson producidos por el *tiabendazol*. El fármaco está contraindicado en el embarazo.

D. Ivermectina

La *ivermectina* es el fármaco de elección para el tratamiento de la oncocercosis (ceguera fluvial) causada por *Onchocerca volvulus;* además, es un fármaco de primera elección para tratar la larva migratoria cutánea y la estrongiloidosis. La *ivermectina* dirige su acción hacia los receptores del canal de Cl^- activados por el glutamato, favoreciendo la entrada de cloro y la consiguiente hiperpolarización y parálisis del helminto. El fármaco se administra por v.o. No atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no tiene efectos farmacológicos sobre el SNC. Sin embargo, está contraindicado en los pacientes afectados de meningitis, porque tienen una barrera hematoencefálica más permeable y podrían producirse efectos sobre el SNC. La *ivermectina* también está contraindicada durante el embarazo (v. fig. 37.3). La destrucción de las microfilarias puede ocasionar una reacción de tipo Mazotti (fiebre, cefalea, mareos, somnolencia e hipotensión).

E. Dietilcarbamazina

La *dietilcarbamazina* se utiliza en el tratamiento de la filariasis por su capacidad para inmovilizar las microfilarias y hacerlas susceptibles a los mecanismos defensivos del huésped. En combinación con el *albendazol*, la *dietilcarbamazina* es eficaz en el tratamiento de las infestaciones por *Wucheria bancrofti* y *Brugia malayi*. Se absorbe rápidamente tras la administración por v.o. con las comidas, y se elimina principalmente por la orina. Puede ser necesario reducir las dosis en casos de alcalosis urinaria y de insuficiencia renal. Los efectos adversos se deben principalmente a las reacciones del huésped ante los parásitos destruidos. La intensidad de los síntomas está en relación con la carga de parásitos, e incluye la aparición de fiebre, malestar general, exantemas, mialgias, artralgias y cefaleas. En la mayoría de los casos se produce leucocitosis. Pueden administrarse antihistamínicos o esteroides, que logran mejorar muchos de estos síntomas. En la figura 37.4 se resumen las principales infestaciones causadas por nematodos y los tratamientos habituales para combatirlas.



Figura 37.3
El *albendazol*, la *ivermectina* y el *mebendazol* están contraindicados durante el embarazo.

III. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LAS INFESTACIONES POR TREMATODOS

Los trematodos (planos) son platelmintos con forma de hoja que se clasifican generalmente de acuerdo con los tejidos que infestan. Por ejemplo, se dividen en trematodos hepáticos, pulmonares, intestinales o sanguíneos (fig. 37.5).

A. Prazicuantel

Las infestaciones por trematodos suelen tratarse con *prazicuantel*. Este es el fármaco de elección para todas las formas de esquistosomosis y otras infestaciones por trematodos, así como para las infestaciones por cestodos, como la cisticercosis. Aumenta la permeabilidad de la membrana celular al calcio y así provoca contractura y parálisis del parásito. El *prazicuantel* se absorbe rápidamente tras la administración oral y se distribuye por el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se alcanzan niveles elevados en la bilis. El fármaco experimenta una amplia metabolización oxidativa y tiene una semivida breve. Los metabolitos son inactivos y se excretan por la orina y la bilis. Los efectos adversos comunes son: somnolencia, mareos, malestar general, anorexia y trastornos digestivos. No se recomienda administrar el fármaco a las mujeres embarazadas o que lactan. Se han descrito interacciones farmacológicas por aumento del metabolismmo con *dexametasona*, *fenitoína* y *carbamazepina.* La *cimetidina*, que inhibe las isoenzimas del citocromo P450, aumenta los niveles de *prazicuantel*. El fármaco está contraindicado para el tratamiento de la cisticercosis ocular, ya que la destrucción del parásito en el ojo podría lesionar este órgano.

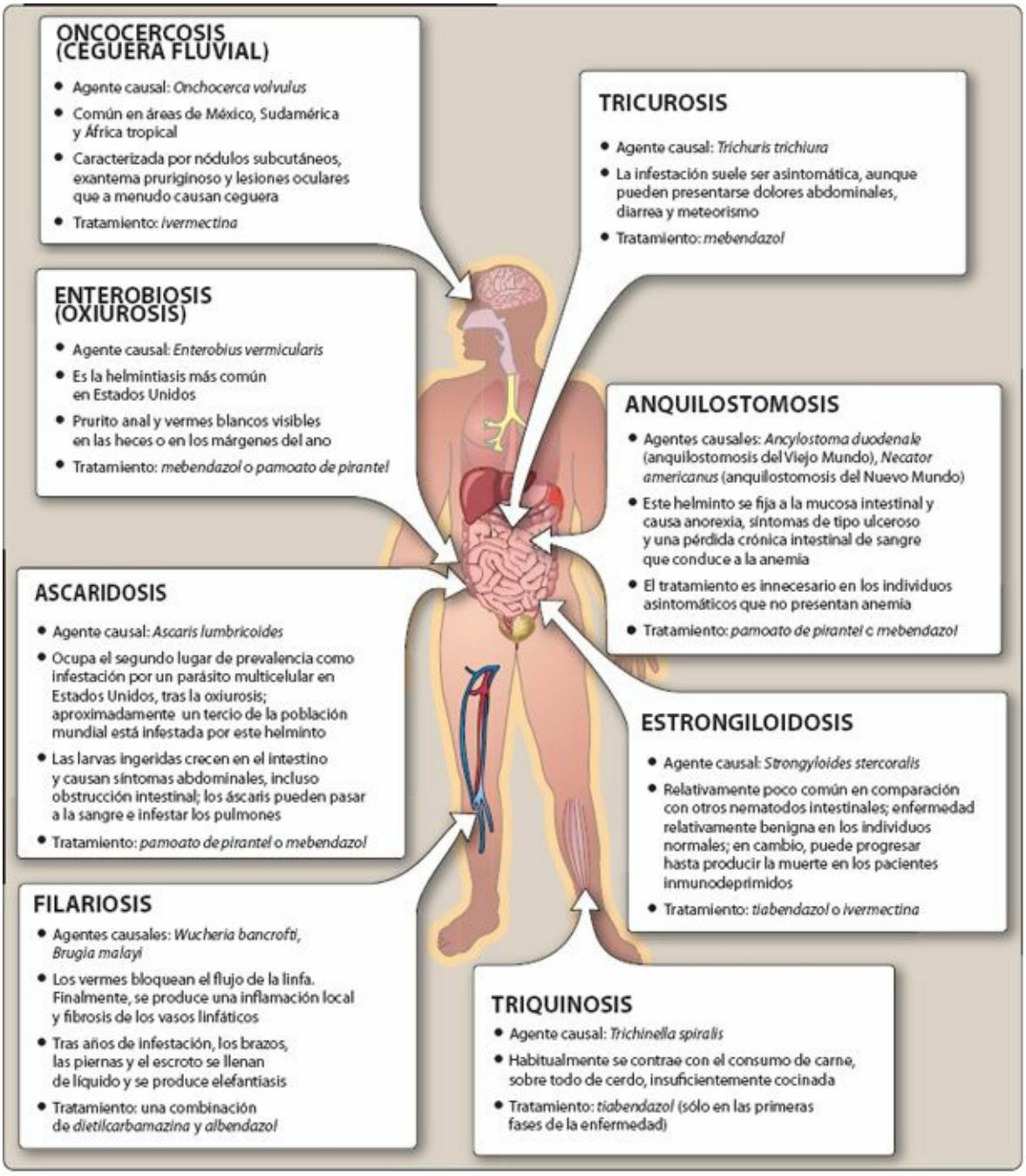


Figura 37.4
Características y tratamiento de las infestaciones por los nematodos más comunes.

IV. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LAS INFESTACIONES POR CESTODOS

Los cestodos, o «tenias verdaderas», presentan típicamente un cuerpo plano segmentado y se fijan en el intestino del huésped (fig. 37.6). Como los trematodos, los cestodos carecen de boca y aparato digestivo propiamente dichos durante todo su ciclo vital.

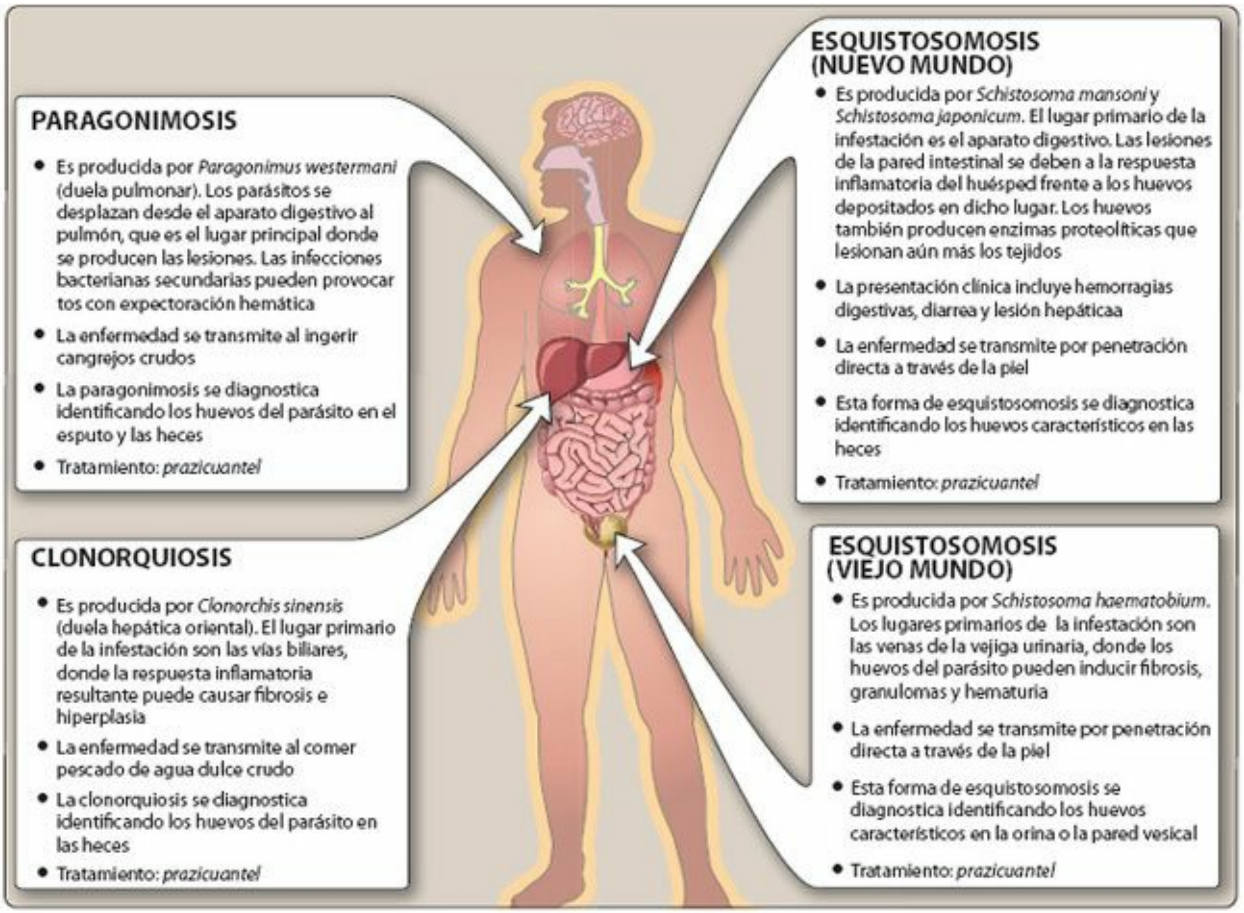


Figura 37.5
Características y tratamiento de las infestaciones por los trematodos más comunes.

A. Niclosamida

La *niclosamida* es el fármaco de elección en la mayoría de las infestaciones por cestodos (tenias). Su acción se ha atribuido a la inhibición de la fosforilación del difosfato de adenosina mitocondrial del parásito, proceso que genera energía utilizable en forma de trifosfato de adenosina. También inhibe el metabolismo anaerobio. La *niclosamida* es letal para el escólex y los segmentos del cestodo, pero no para sus huevos. Antes de la administración oral de la *niclosamida,* el paciente ha de tomar un laxante para eliminar del intestino todos los segmentos muertos y evitar la digestión y liberación de los huevos, que podría conducir a la cisticercosis. Hay que evitar la ingestión de bebidas alcohólicas durante 24 h.

B. Albendazol

El *albendazol* es un benzimidazol que, como el resto de los fármacos de su clase, inhibe la síntesis de los microtúbulos y la captación de glucosa en los nematodos. Sin embargo, su principal aplicación terapéutica se encuentra en el tratamiento de las infestaciones por cestodos, como la cisticercosis (causada por las larvas de *Taenia solium*) y la enfermedad hidatídica (causada por *Echinococcus granulosis*). El *albendazol* se absorbe de forma errática después de la administración oral, pero la absorción aumenta si se ingiere una comida rica en grasas. Experimenta un amplio metabolismo de primer paso, con formación de sulfóxido, que también es activo. El *albendazol* y sus metabolitos se eliminan principalmente por la orina. Se utiliza en tandas breves (1 a 3 días) para las infestaciones por nematodos, y gracias a esta pauta sus efectos adversos, que incluyen cefaleas y náuseas, son ligeros y transitorios. El tratamiento de la enfermedad hidatídica (3 meses) se asocia a cierto riesgo de hepatotoxicidad y, en raras ocasiones, agranulocitosis o pancitopenia. El

tratamiento médico de la neurocisticercosis se acompaña de respuestas inflamatorias frente a los parásitos destruidos en el SNC, consistentes en cefaleas, vómitos, hipertermia, convulsiones y alteraciones mentales. El fármaco no debe administrarse durante el embarazo (v. fig. 37.3) ni a los niños menores de 2 años.

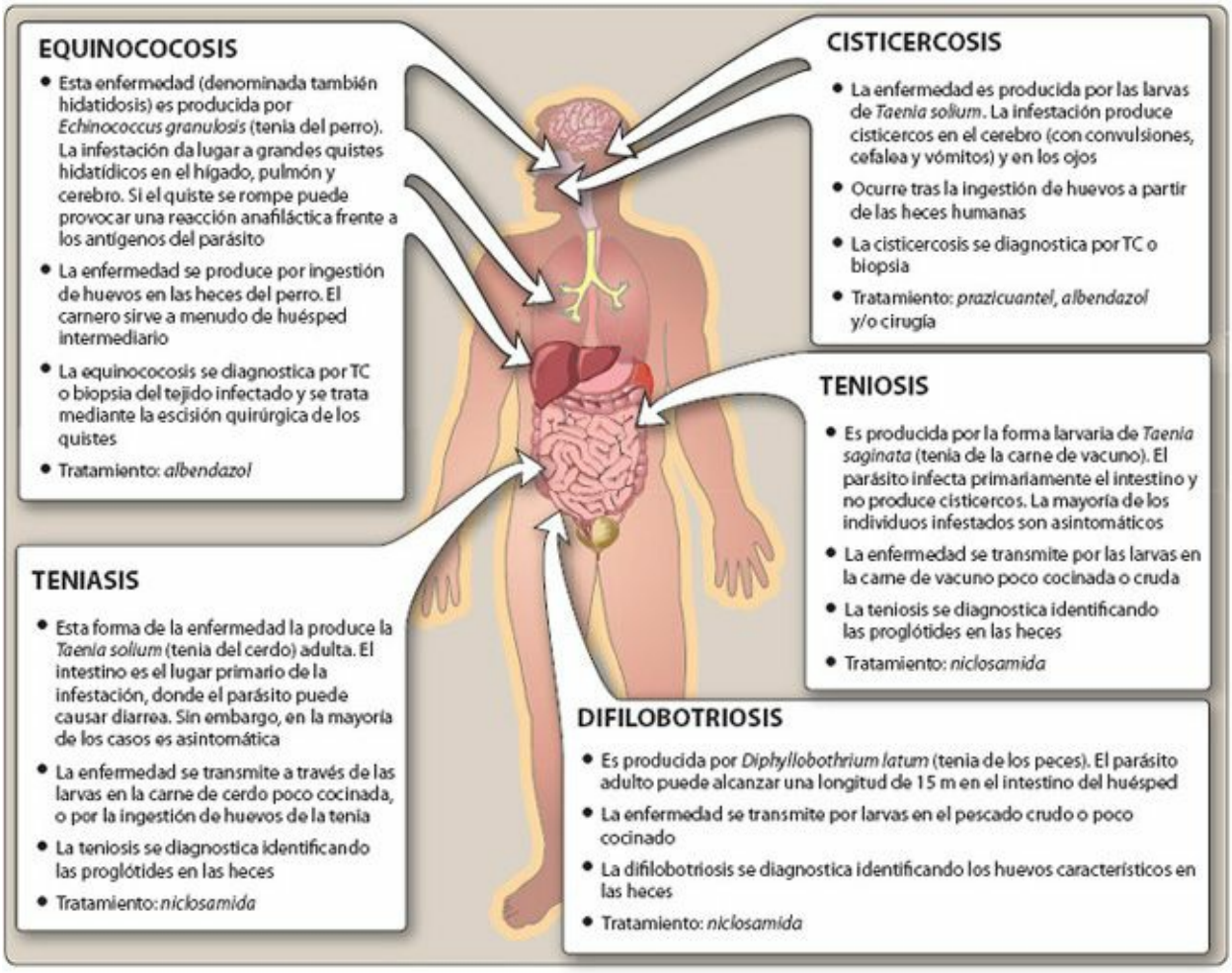


Figura 37.6
Características y tratamiento de las infestaciones por los cestodos más comunes.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

37.1 Un hombre de 48 años, inmigrante de México, se presenta con convulsiones y otros síntomas neurológicos. En una muestra de heces hay huevos de *Taenia solium*. En la resonancia magnética nuclear cerebral se observan numerosos quistes, algunos calcificados. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería beneficioso para este paciente?

A. Ivermectina.
B. Pamoato de pirantel.
C. Albendazol.
D. Dietilcarbamazina.
E. Niclosamida.

Respuesta correcta = C. Los síntomas y otros hallazgos en este paciente son compatibles con la neurocisticercosis. El albendazol es el fármaco de elección para el tratamiento de esta infestación. Los otros fármacos no son eficaces contra las formas larvarias de

las tenias.

37.2 Un hombre de 56 años procedente de Sudamérica está parasitado por esquistosomas y *Taenia solium*, la tenia del cerdo. ¿Cuál de los siguientes fármacos anti-helmínticos sería eficaz para ambas infestaciones?

A. Albendazol.

B. Ivermectina.

C. Mebendazol.

D. Niclosamida.

E. Prazicuantel.

Respuesta correcta = E. El prazicuantel es un fármaco primario para el tratamiento de las infestaciones por trematodos y cestodos. Aunque el albendazol es eficaz en la cisticercosis, no es activo contra las duelas, y este paciente no presenta signos de cisticercosis. La niclosamida también es eficaz contra las tenias, pero carece de actividad frente a las duelas sanguíneas. Ivermectina y mebendazol se usan para tratar infestaciones por nematodos.

37.3 Un niño de 5 años es recogido temprano del jardín de infantes y llevado a su pediatra a causa de dolor abdominal y prurito perianal. El pediatra utiliza un aplicador con cinta adhesiva transparente en la piel perianal para demostrar la presencia de huevecillos translúcidos de *Enterobius vermicularis*. Para esta infección, ¿cuál es el tratamiento más apropiado?

A. Fluconazol.

B. Itraconazol.

C. Ketoconazol.

D. Mebendazol.

Respuesta = D. El mebendazol es un benzimidazol sintético eficaz contra *Enterobius vermicularis* u oxiuro, que causa la infestación helmíntica más común en Estados Unidos. Fluconazol, itraconazol y ketoconazol son azoles antimicóticos sin actividad contra *Enterobius vermicularis*.

Antivíricos 38

I. GENERALIDADES

Los virus son parásitos intracelulares obligados. Carecen de pared y membrana celulares y no realizan procesos metabólicos. Su reproducción se sirve de múltiples mecanismos metabólicos del huésped, y pocos fármacos son lo suficientemente selectivos para impedir la replicación vírica sin perjudicar al huésped. El tratamiento de las virosis se complica aún más porque los síntomas clínicos son tardíos, pues aparecen cuando la mayoría de las partículas víricas ya se han reproducido. [Nota: esto contrasta con las enfermedades bacterianas, cuyos síntomas clínicos suelen coincidir con la proliferación de los patógenos.] En esta fase tardía y sintomática de la infección vírica la administración de fármacos que bloquean la replicación vírica tiene escasa eficacia. Sin embargo, algunos antivíricos son útiles profilácticamente. Sólo algunos grupos de virus, incluidos los que causan las infecciones víricas que se describen en el presente capítulo, responden a los fármacos antivíricos disponibles. Como ayuda para revisar estos fármacos, se agrupan según los microorganismos afectados (fig. 38.1).

II. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES VÍRICAS RESPIRATORIAS

Las infecciones víricas del aparato respiratorio para las que existe tratamiento son la gripe A y B, además de las infecciones producidas por el virus sincitial respiratorio (VSR). [Nota: la vacunación contra la gripe A es el método preferible. Sin embargo, se emplean antivíricos si el paciente es alérgico a la vacuna, o bien cuando el brote se debe a una variante inmunológica del virus no cubierta por la vacuna, o bien ocurre en individuos no vacunados de riesgo o que viven en ámbitos cerrados (p. ej., en residencias de ancianos).]

A. Inhibidores de la neuraminidasa

Los ortomixovirus que causan la gripe contienen la enzima neuraminidasa, esencial para su ciclo vital. La neuraminidasa vírica puede ser inhibida selectivamente por los análogos del ácido siálico, el *oseltamivir* y el *zanamivir*, que impiden la liberación de nuevos viriones y su diseminación de una célula a otra. A diferencia de los análogos de la adamantana, que se describen más adelante, el *oseltamivir* y el *zanamivir* son eficaces contra ambos tipos de virus gripal, A y B, y no interfieren en la respuesta inmunitaria a la vacuna contra la gripe A. Si se administran antes de la exposición, los inhibidores de la neuraminidasa previenen la infección; si se administran en las primeras 24-48 h de la infección, su efecto sobre la intensidad y duración de los síntomas es moderado.

PARA LAS INFECCIONES VÍRICAS RESPIRATORIAS

Amantadina SYMMETREL
Oseltamivir TAMIFLU
Ribavirina COPEGUS, REBETOL, RIBAPAK, RIBASPHERE, VIRAZOLE
Rimantadina FLUMADINE
Zanamivir RELENZA

PARA LAS INFECCIONES VÍRICAS HEPÁTICAS

Adefovir HEPSERA
Entecavir BARACLUDE
Interferón INTRON, AVONEX
Lamivudina EPIVIR
Telbivudina TYZEKA
Tenofovir VIREAD

PARA LAS INFECCIONES HERPÉTICAS Y POR CITOMEGALOVIRUS

Aciclovir ZOVIRAX
Cidofovir VISTIDE
Famciclovir FAMVIR
Fomivirseno VITRAVENE
Foscarnet FOSCARNET
Ganciclovir CYTOVENE
Penciclovir DENAVIR
Valaciclovir VALTREX
Valganciclovir VALCYTE
Vidarabina VIRA-A

PARA LAS INFECCIONES POR EL VIH

Abacavir ZIAGEN
Didanosina VIDEX
Emtricitabina EMTRIVA
Estavudina ZERIT
Lamivudina EPIVIR
Tenofovir VIREAD
Zalcitabina HIVID
Zidovudina RETROVIR

PARA VIH: INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

Delavirdina RESCRIPTOR
Efavirenz SUSTIVA
Etravirina INTELENCE
Nevirapina VIRAMUNE

INHIBIDORES DE PROTEASA

Amprenavir AGENERASE
Atazanavir REYATAZ
Darunavir PREZISTA
Fosamprenavir LEXIVA
Indinavir CRIXIVAN
Lopinavir KALETRA
Nelfinavir VIRACEPT
Ritonavir NORVIR
Saquinavir INVIRASE
Tipranavir APTIVUS

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

Enfuvirtida FUZEON
Maraviroc SELZENTRY

INHIBIDOR DE INTEGRASA

Raltegravir ISENTRESS

COMBINACIONES DE DOSIS FIJAS

Efavirenz + emtricitabina + tenofovir ATRIPLA
Emtricitabina + tenofovir TRUVADA
Lamivudina + abacavir EPZICOM
Zidovudina + lamivudina COMBIVIR
Zidovudina + lamivudina + abacavir TRIZIVIR

Figura 38.1
Resumen de los antivíricos. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

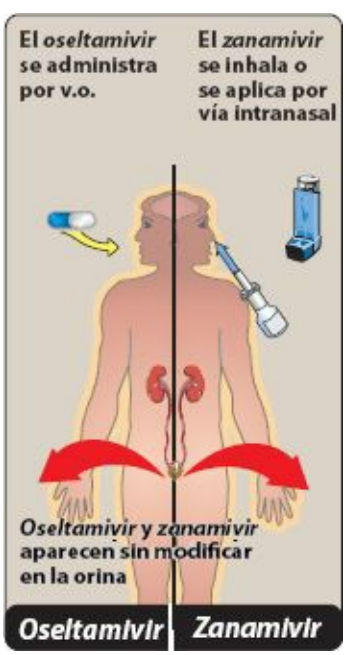


Figura 38.2
Administración y metabolismo del *oseltamivir* y el *zanamivir*.

1. Modo de acción: Los virus gripales utilizan una neuraminidasa específica que se inserta en la

membrana de la célula huésped para liberar nuevos viriones. El *oseltamivir* y el *zanamivir* son análogos transicionales del sustrato del ácido siálico y actúan como inhibidores de la actividad de la enzima. Los viriones se acumulan en la superficie interna de la célula infectada.

2. Farmacocinética: El *oseltamivir* es un profármaco, activo por v.o., que se hidroliza rápidamente en el hígado para transformarse en su forma activa. En cambio, el *zanamivir* no es activo por v.o. y se administra por inhalación o vía o intranasal. Ambos fármacos se eliminan sin modificar a través de la orina (fig. 38.2).

3. Efectos adversos: Los efectos adversos más frecuentes del *oseltamivir* son los trastornos gastrointestinales y las náuseas, que pueden aliviarse si se toma el fármaco con las comidas. El *zanamivir* no va acompañado de molestias digestivas, ya que se aplica directamente en las vías aéreas; en cambio, produce irritación del tracto respiratorio. Debeevitarse el *zanamivir* en los individuos con asma reactiva grave o enfermedad respiratoria obstructiva crónica, por la posibilidad de que aparezca un broncoespasmo potencialmente letal. No se han descrito interacciones farmacológicas clínicamente significativas con uno u otro fármaco.

4. Resistencia: Se han identificado mutaciones de la neuraminidasa en adultos tratados con cualquiera de ambos inhibidores de la enzima. Sin embargo, estas mutaciones son a menudo menos contagiosas y virulentas que el tipo natural.

B. Inhibidores de la descapsidación vírica

El espectro terapéutico de la *amantadina* y la *rimantadina*, derivados de la adamantana, se limita a las infecciones gripales A, frente a las cuales ambos fármacos tienen igual eficacia terapéutica y preventiva. Por ejemplo, estos fármacos tienen una eficacia del 70 al 90% en la prevención de la infección si se inicia el tratamiento en el momento de la exposición al virus, o antes. Ambos reducen, asimismo, la duración y la intensidad de los síntomas sistémicos si su administración se inicia en las primeras 48 h siguientes a la exposición al virus (fig. 38.3). Ninguno de los dos debilita la respuesta inmunitaria a la vacuna antigripal A, y ambos pueden administrarse como complemento de la vacunación, aportando así protección hasta que se desarrolla la respuesta de los anticuerpos (habitualmente tarda 2 semanas en los adultos sanos). El tratamiento es particularmente útil en los pacientes de alto riesgo que no se han vacunado en la época de epidemia. [Nota: la *amantadina* también es eficaz en el tratamiento de algunos casos de enfermedad de Parkinson.]

1. Modo de acción: El mecanismo antivírico primario de la *amantadina* y la *rimantadina* consiste en el bloqueo de la proteína matriz de la membrana vírica, M2, que funciona como un canal para el ion hidrógeno. Este canal es necesario para que la membrana vírica se fusione con la membrana celular, que finalmente forma el endosoma (creado cuando el virus se internaliza por endocitosis). [Nota: para que se produzca la descapsidación vírica es necesario que exista un ambiente ácido en el endosoma.] Estos fármacos también pueden interferir en la liberación de nuevos viriones.

2. Farmacocinética: Los dos fármacos se absorben bien por v.o. La *amantadina* se distribuye por todo el organismo y penetra fácilmente en el sistema nervioso central (SNC), mientras que la *rimantadina* no atraviesa la barrera hematoencefálica en la misma medida. La *amantadina* no se metaboliza extensamente, se elimina por la orina y puede acumularse hasta alcanzar concentraciones tóxicas en los pacientes con insuficiencia renal. En cambio, la *rimantadina* se metaboliza ampliamente en el hígado y se elimina por el riñón junto con sus metabolitos (fig. 38.4).

3. **Efectos adversos:** Los efectos adversos de la *amantadina* afectan principalmente al SNC. Los síntomas neurológicos ligeros consisten en insomnio, mareos y ataxia, pero se han descrito efectos más graves, como alucinaciones y convulsiones. El fármaco debe emplearse con precaución en los pacientes con problemas psiquiátricos, ateroesclerosis cerebral, trastornos renales o epilepsia. La *rimantadina* causa menos reacciones del SNC, ya que no cruza eficazmente la barrera hematoencefálica. Ambos fármacos causan intolerancia digestiva. La *amantadina* y la *rimantadina* deben usarse con cautela en las mujeres embarazadas o que lactan, pues se han observado acciones embriotóxicas y teratógenas en la rata.

4. **Resistencia:** La resistencia puede desarrollarse rápidamente hasta en un 50% de los casos, y las cepas resistentes se transmiten con facilidad a los individuos que están en estrecho contacto con el paciente. Se ha observado que la resistencia se debe a un cambio en un aminoácido de la proteína matriz M2. Existe resistencia cruzada entre ambos fármacos.

C. Ribavirina

La *ribavirina* es un análogo sintético de la guanosina, eficaz contra una amplia gama de virus ARN y ADN. Se usa para tratar a los lactantes y niños de corta edad con infecciones graves por el VSR, entre otros. [Nota: no está indicado su empleo en el adulto.] La *ribavirina* también es eficaz para tratar las infecciones crónicas por hepatitis C cuando se usa combinada con el *interferón-α-2b.* La *ribavirina* puede reducir la mortalidad y la viremia de la fiebre de Lassa.

1. **Modo de acción:** El modo de acción de la *ribavirina* sólo se ha estudiado para los virus gripales. Inicialmente, el fármaco se convierte en sus derivados 5′-fosfato, cuyo producto principal es el trifosfato de *ribavirina*; éste actúa inhibiendo la formación del trifosfato de guano-sina, y esto impide el encapsulamiento del ARNm vírico, y bloqueando la ARN polimerasa dependiente de ARN. [Nota: los rinovirus y los enterovirus, que contienen ARNm preformado y no necesitan sintetizar el ARNm en la célula huésped para iniciar una infección, son relativamente resistentes a la acción de la *ribavirina.*]

2. **Farmacocinética:** La *ribavirina* es eficaz por v.o. o i.v. Su absorción aumenta si se toma el fármaco con una comida grasa. Para ciertos procesos víricos respiratorios, como la infección por VSR, se emplea en aerosol. Los estudios sobre la distribución del fármaco en primates han mostrado que es retenido en todos los tejidos, a excepción del cerebro. El fármaco y sus metabolitos se eliminan por la orina (fig. 38.5).

3. **Efectos adversos:** Entre los efectos adversos descritos tras la administración oral o parenteral de *ribavirina* se cuenta una anemia transitoria que depende de la dosis. Se ha descrito un aumento de la bilirrubina en sangre. El aerosol puede ser más seguro, aunque la función respiratoria se deteriora rápidamente en el lactante al iniciar la administración por esa vía; por lo tanto, es esencial controlar al paciente. Por sus efectos teratógenos en animales de experimentación, la *ribavirina* está contraindicada en el embarazo (fig. 38.6).

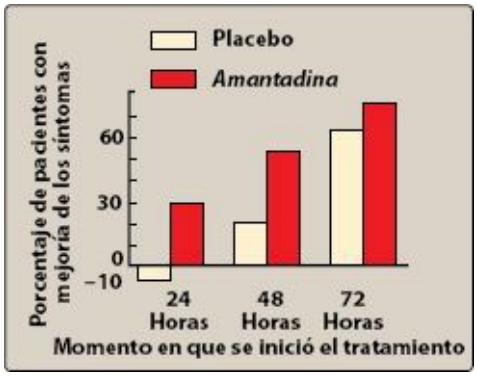


Figura 38.3
Mejoría de los síntomas en los individuos con infecciones por el virus de la gripe natural tratadas con *amantadina*.

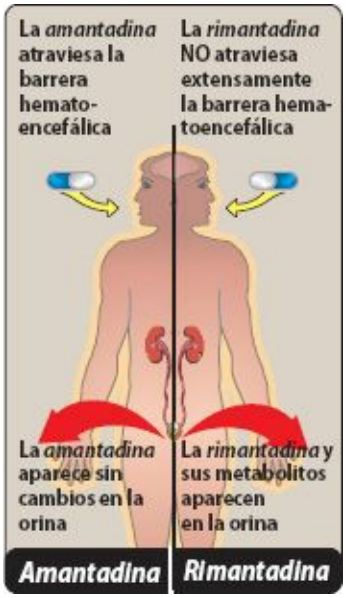


Figura 38.4
Administración y metabolismo de la *amantadina* y la *rimantadina*.

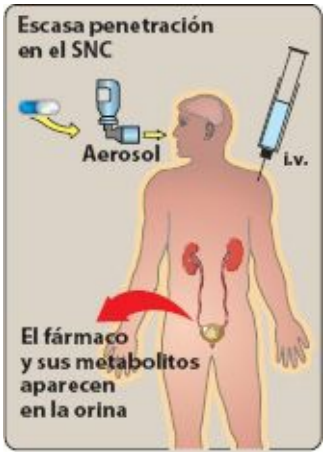


Figura 38.5
Administración y metabolismo de la *ribavirina*.



Figura 38.6
La *ribavirina* causa efectos teratógenos.

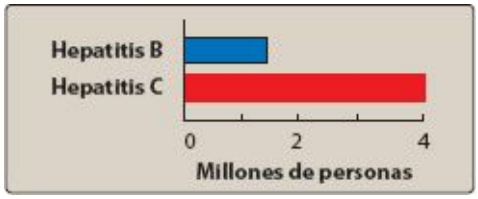


Figura 38.7
Prevalencia de las hepatitis crónicas B y C en Estados Unidos.

III. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES VÍRICAS HEPÁTICAS

Cada uno de los virus de la hepatitis identificados hasta el momento (A, B, C, D y E) tiene una patogenia específica en relación con su replicación en los hepatocitos y con la destrucción de éstos. Las hepatitis B y C son las causas más frecuentes de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (fig. 38.7), y son las únicas infecciones víricas hepáticas para las cuales se dispone actualmente de tratamiento. [Nota: la hepatitis A es una infección frecuente, pero no constituye un proceso crónico.] La hepatitis B crónica suele tratarse con *peginterferón- α-2a*, que se inyecta por vía s.c. una vez por semana. [Nota: el *interferón- α-2b* se inyecta por vía i.m. o s.c. tres veces por semana y también es útil para tratamiento de la hepatitis B, pero el *peginterferón-α-2a* tiene una eficacia similar o ligeramente superior.] El tratamiento oral incluye el uso de *lamivudina, adefovir, entecavir* o *telbivudina*. El tratamiento combinado de un *interferón* + *lamivudina* no es más eficaz que la monoterapia con *lamivudina*. Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) coinfectados con la hepatitis B suelen responder mal al tratamiento con *interferón*. En la hepatitis C crónica, el tratamiento preferente es la combinación de *peginterferón- α-2a* o *peginterferón-α-2b* + *ribavirina*, más eficaz que la combinación de los interferones estándar y *ribavirina*.

A. Interferón

El *interferón* está constituido por una familia de glucoproteínas inducibles naturales que interfieren en la capacidad de los virus para infectar las células. Aunque el *interferón* inhibe el crecimiento de muchos virus *in vitro*, su actividad antivírica *in vivo* ha sido decepcionante. Los interferones se sintetizan con la tecnología del ADN recombinante. Existen al menos tres tipos de *interferón*, α, β y γ (fig. 38.8). Se ha autorizado el uso de una de las 15 *glucoproteínas interferón-α(interferón-α-2b)* para el tratamiento de la hepatitis B y C, los condilomas acuminados y ciertos cánceres como la tricoleucemia y el sarcoma de Kaposi. El *interferón* β tiene cierta eficacia en el tratamiento de la esclerosis múltiple. En las denominadas formulaciones "pegiladas", el bis-monometoxipolietilenglicol se ha unido covalentemente al *interferón-α-2a* o al *interferón-α-2b* para aumentar el tamaño de la molécula. Este aumento de tamaño molecular retrasa la absorción a

partir del lugar de la inyección y prolonga la acción del fármaco al tiempo que disminuye su eliminación.

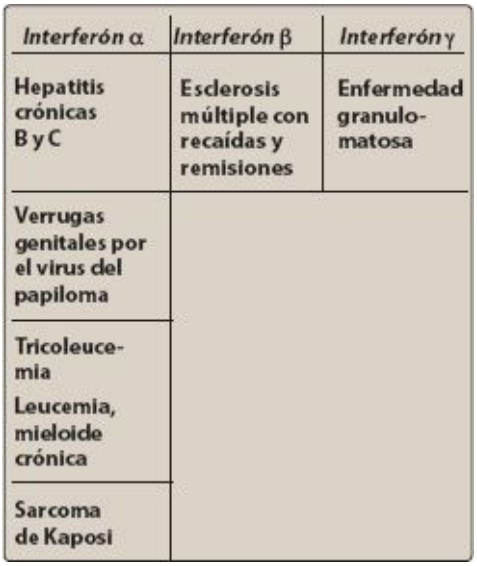


Figura 38.8
Algunas indicaciones autorizadas del *interferón.*

1. **Modo de acción:** No se conoce bien cuál es el mecanismo antivírico, aunque al parecer interviene la inducción de las enzimas de la célula huésped que inhiben la traducción del ARN vírico, mecanismo que finalmente conduce a la degradación del ARNm y ARNt víricos.
2. **Farmacocinética:** El *interferón* no es activo por v.o., pero puede administrarse por vía intralesional, s.c. o i.v. El compuesto activo está en una cantidad muy escasa en el plasma, y su presencia no guarda relación con la respuesta clínica. La captura y metabolismo del fármaco en las células hepáticas y renales es responsable de su desaparición del plasma. Hay una escasa eliminación renal.
3. **Efectos adversos:** Los efectos adversos incluyen la aparición de síntomas de tipo gripal tras la inyección, como fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias y trastornos gastrointestinales. Son frecuentes la fatiga y la depresión mental. Estos síntomas ceden en las administraciones posteriores. Los principales efectos tóxicos que limitan la dosis son la supresión de la médula ósea con granulocitopenia, la neurotoxicidad con somnolencia y trastornos de la conducta, la fatiga intensa y el adelgazamiento, los trastornos autoinmunes como la tiroiditis y, en raras ocasiones, los problemas cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca congestiva. Las reacciones agudas de hipersensibilidad y la insuficiencia hepática son raras.
4. **Interacciones farmacológicas:** El *interferón* dificulta el metabolismo hepatico de los fármacos, y se han descrito acumulaciones tóxicas de *teofilina*. El *interferón* también puede potenciar la mielodepresión causada por otros agentes depresores de la médula ósea, como la *zidovudina*.

B. Lamivudina

Este análogo de la citosina es un inhibidor de la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB), así como de la transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La *lamivudina* ha de fosforilarse mediante las enzimas de la célula huésped a su forma (activa) de trifosfato. Este compuesto inhibe competitivamente la ADN polimerasa del VHB a concentraciones cuyos efectos sobre la ADN polimerasa del huésped son insignificantes. Como ocurre con muchos

análogos de los nucleótidos, la semivida intracelular del trifosfato es muchas horas más prolongada que su semivida plasmática, y esto permite administrar el fármaco de un modo más espaciado. El tratamiento crónico se asocia con un descenso de los niveles plasmáticos del ADN del VHB, y también con una mejoría de los marcadores bioquímicos y una menor inflamación hepática. La *lamivudina* se absorbe bien por v.o. y se distribuye ampliamente. Su semivida plasmática es de unas 9 h. El 70% se elimina sin cambios por la orina. En la insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min) es necesario reducir las dosis. La *lamivudina* es bien tolerada, y los episodios de cefalea y mareos son raros.

C. Adefovir

El *dipivoxilo de adefovir* es un análogo de los nucleótidos que se fosforila a difosfato de adefovir y se incorpora al ADN vírico, terminando así la síntesis de nuevo ADN e impidiendo la replicación vírica. El *adefovir* se administra una vez al día y se elimina por la orina, en un 45% como compuesto activo; su depuración depende de la función renal. En pacientes tratados con *adefovir* se ha observado que mejoraba la función hepática y disminuía la carga vírica. Como con otros agentes, la interrupción del tratamiento provoca una exacerbación grave de la hepatitis en cerca de 25% de los pacientes. Parece que el *adefovir* no presenta interacciones farmacológicas significativas. El fármaco debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal.

D. Entecavir

E l *entecavir* es un análogo de la guanosina que está autorizado para el tratamiento de las infecciones por el VHB. Después de la fosforilación a su trifosfato, compite con el sustrato natural, el trifosfato de desoxiguanosina, por la transcriptasa inversa vírica. Se ha observado que es eficaz contra las cepas de VHB resistentes a la *lamivudina*. Mejora la inflamación y el tejido cicatrizal hepático. Solamente es necesario administrar el fármaco una vez al día. El *entecavir* experimenta filtración glomerular y secreción tubular. Se metaboliza en cantidad escasa o nula. Debe valorarse periódicamente la función renal, y hay que evitar los fármacos que po-seen acción tóxica sobre el riñón. Es necesario controlar estrechamente al paciente durante varios meses después de haber suspendido el tratamiento por la posibilidad de que aparezca una hepatitis grave.

E. Telbivudina

La *telbivudina* es un análogo de la timidina que puede emplearse en el tratamiento de la infección por el VHB. A diferencia de la *lamivudina* y del *adefovir*, la *telbivudina* no es eficaz contra el VIH u otros virus. El fármaco se fosforila intracelularmente a su forma trifosfato, que puede competir con el trifosfato de timidina endógeno por la incorporación al ADN o bien incorporarse al ADN vírico, donde finaliza el ulterior alargamiento de la cadena de ADN. El fármaco se administra por v.o. una vez al día, a la hora de las comidas o fuera de ellas. La *telbivudina* se elimina sin cambios por filtración glomerular, sin que se hayan detectado metabolitos. En caso e insuficiencia renal hay que ajustar las dosis. La combinación con *lamivudina* no ha sido más eficaz que su administración aislada.

F. Tenofovir (V. sección sobre VIH.)

IV. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES

Los virus del herpes se asocian con una amplia gama de enfermedades; por ejemplo, el herpes labial, la encefalitis vírica y las infecciones genitales (estas últimas constituyen un riesgo para el feto durante el parto). La acción de los fármacos que son eficaces contra estos virus se centra en la fase aguda de

las infecciones víricas, pero en la fase latente no tienen efecto alguno. A excepción del *foscarnet* y el *fomivirseno*, todos son análogos de la purina o la pirimidina que inhiben la síntesis del ADN vírico.

A. Aciclovir

E l *aciclovir* (acicloguanosina) es el prototipo de agente antiherpético. Posee una mayor especificidad que la *vidarabina* contra los virus del herpes. Los tipos 1 y 2 del virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zoster (VVZ) y de algunas infecciones mediadas por el virus de Epstein-Barr son sensibles al *aciclovir*. Es el tratamiento de elección para la encefalitis por VHS y su eficacia es mayor que la de la *vidarabina* para elevar la tasa de supervivencia. El uso más habitual del *aciclovir* es el tratamiento de las infecciones por herpes genital. También se administra profilácticamente a los pacientes seropositivos antes del trasplante de médula ósea y después del trasplante cardíaco, para protegerlos durante los tratamientos inmunodepresores postrasplante.

1. Modo de acción: El *aciclovir*, un análogo de la guanosina que carece de una verdadera fracción glúcida, es monofosforilado en la célula por la enzima codificada del herpes simple, la timidina cinasa (fig. 38.9). Las células infectadas por el virus son, por lo tanto, más susceptibles. El análogo monofosfato es convertido en las formas di- y trifosfato por las células del huésped. El trifosfato de *aciclovir* compite con el trifosfato de desoxiguanosina como sustrato para la ADN polimerasa vírica y se incorpora al ADN vírico, terminando así precozmente la cadena de ADN (v. fig. 38.9). La unión irreversible del molde estimulador que contiene *aciclovir* a la ADN polimerasa vírica inactiva la enzima. El fármaco es menos eficaz contra la enzima del huésped.

2. Farmacocinética: El *aciclovir* puede administrarse por vía i.v., v.o. o tó-pica. [Nota: la eficacia de las aplicaciones tópicas es dudosa.] El fármaco se distribuye bien por todo el organismo, incluido el líquido cefalorraquídeo (LCR). El *aciclovir* se metaboliza parcialmente a un producto inactivo. La eliminación urinaria se produce por filtración glomerular y secreción tubular (fig. 38.10). El *aciclovir* se acumula en los pacientes con insuficiencia renal. Su éster valilo, el *valaciclovir*, posee una mayor biodisponibilidad oral y se hidroliza rápidamente a *aciclovir*, de modo que se alcanzan concentraciones de este último comparables a las obtenidas con la administración i.v. de *aciclovir*.

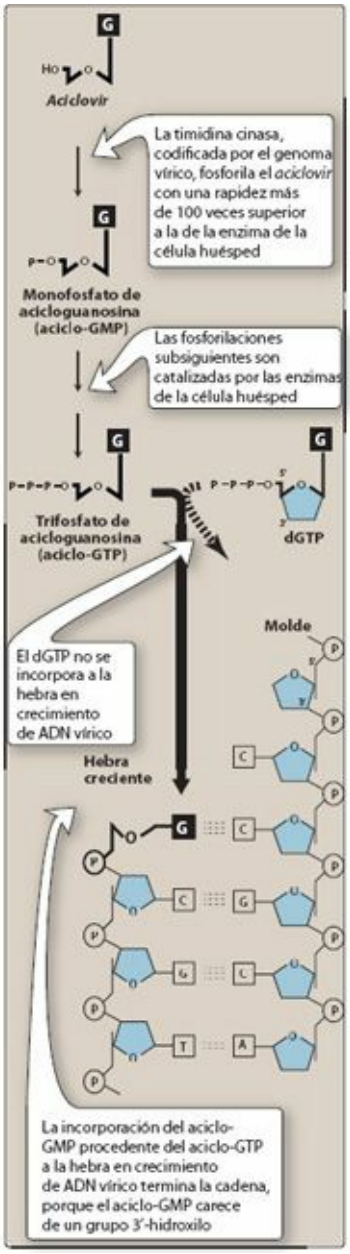


Figura 38.9
La incorporación del *aciclovir* al ADN vírico en replicación pone término a la cadena. dGTP, trifosfato de desoxiguanosina.

3. **Efectos adversos:** Los efectos adversos del *aciclovir* dependen de la vía de administración. Por ejemplo, puede aparecer irritación local en la aplicación tópica, y cefalea, diarrea, náuseas y vómitos tras la administración oral. Con las dosis altas o en los pacientes que reciben el fármaco por vía i.v. es posible que se produzca una disfunción renal transitoria. Las dosis altas de *valaciclovir* pueden causar trastornos digestivos y púrpura trombocitopénica trombótica en los pacientes con sida.
4. **Resistencia:** En algunas especies víricas resistentes se han observado alteraciones o déficit de timidina cinasa y ADN polimerasas; la mayo-ría se han aislado en pacientes inmunodeprimidos. Se observa resistencia cruzada a los otros ciclovirus. [Nota: el citomegalovirus (CMV) es resistente porque carece de una timidina cinasa vírica específica.]

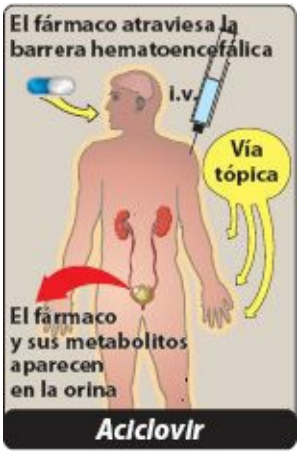


Figura 38.10
Administración y metabolismo del *aciclovir*.

B. Cidofovir

El *cidofovir* está autorizado para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes con sida. Es un nucleótido análogo de la citosina cuya fosforilación no depende de las enzimas víricas. Inhibe la síntesis de ADN. La lenta eliminación de su metabolito intracelular activo permite administrar el *cidofovir* a intervalos prolongados y prescindir del acceso venoso permanente que se utiliza en el caso del *ganciclovir*. El *cidofovir* se administra por vía i.v., intravítrea (en el humor vítreo ocular, entre el cristalino y la retina) y tópica. Posee una considerable toxicidad sobre el riñón (fig.38.11) y está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal previa o que reciben también fármacos nefrotóxicos, incluidos los antiinflamatorios no esteroideos. También pueden aparecer neutrocitopenia, acidosis metabólica e hipotonía ocular. En el tratamiento con *cidofovir* debe administrarse también *probenecid* para reducir el riesgo de nefrotoxicidad; sin embargo, este último provoca exantemas, cefalea, fiebre y náu-seas. Desde la introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) ha disminuido notablemente la prevalencia de las infecciones por CMV en los pacientes inmunodeprimidos, y también ha disminuido la importancia del *cidofovir* en el tratamiento de estos casos.

C. Fomivirseno

El *fomivirseno* es un oligonucleótido antisentido dirigido contra el ARNm del CMV. Su uso está limitado a los pacientes que no pueden tolerar otros tratamientos para la retinitis por CMV, o cuando éstos han fracasado. Para reducir la toxicidad, es aconsejable dejar transcurrir un intervalo de 2 a 4 semanas después de suspender el *cidofovir*. El fármaco se administra por vía intravítrea. Los efectos adversos comunes consisten en iritis, vitreítis y cambios visuales.

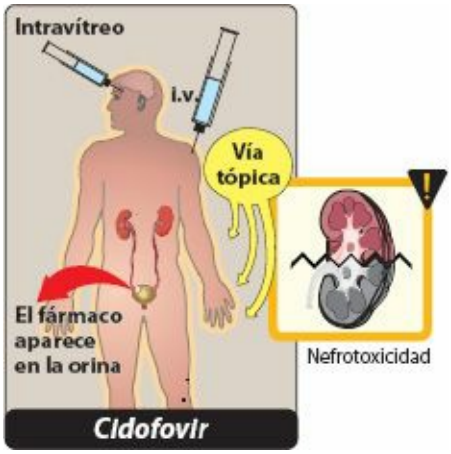


Figura 38.11
Administración, metabolismo y toxicidad del *cidofovir*.

D. Foscarnet

A diferencia de la mayoría de los agentes antivíricos, el *foscarnet* no es un análogo de la purina o la pirimidina, sino un fosfonoformato (un derivado del pirofosfato), y no requiere activación por parte de las cinasas víricas (o humanas). El *foscarnet* posee una amplia actividad antivírica *in vitro*. Está autorizado para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes inmunodeprimidos, así como en las infecciones por VHS o el virus del herpes zóster resistentes al *aciclovir*. La acción del *foscarnet* consiste en inhibir reversiblemente las ADN y ARN polimerasas víricas, inter-firiendo así en la síntesis del ARN y ADN víricos. La mutación estructural de la polimerasa es responsable de la resistencia de ciertos virus. [Nota: es raro que exista resistencia cruzada entre el *foscarnet* y el *ganciclovir* o el *aciclovir*.] El *foscarnet* se absorbe mal por v.o. y se ha de inyectar por vía i.v. Además se administra con frecuencia para evitar las recaídas cuando disminuyen sus concentraciones plasmáticas. Se distribuye por todo el organismo y más del 10% penetra en la matriz ósea, que abandona luego lentamente. El fármaco original se elimina por la orina mediante filtración glomerular y secreción tubular (fig. 38.12). Los efectos adversos consisten en nefrotoxicidad, anemia, náuseas y fiebre. Debido a la quelación de cationes divalentes, puede haber también hipocalcemia e hipomagnesemia. También se ha descrito la aparición de hipopotasemia, hipo- e hiperfosfatemia, convulsiones y arritmias.

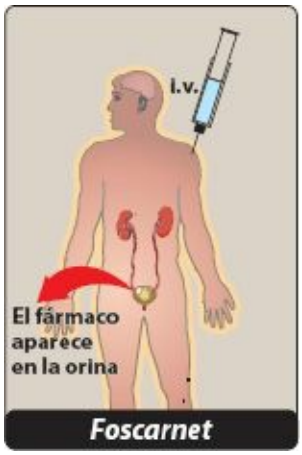


Figura 38.12
Administración y metabolismo del *foscarnet*.

E. Ganciclovir

El *ganciclovir* es un análogo del *aciclovir* con una actividad 8 a 20 veces mayor que la del primero contra el CMV, la única infección vírica para la cual está autorizado su uso. Actualmente está disponible para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes inmunodeprimidos y para la profilaxis del CMV en los pacientes trasplantados.

1. Modo de acción: Al igual que el *aciclovir*, el *ganciclovir* se activa por conversión en trifosfato del nucleósido por la acción de las enzimas víricas y celulares, si bien la vía real empleada depende del virus. El CMV es deficitario en timidina cinasa y, por lo tanto, forma el trifosfato a través de otra vía. El nucleótido inhibe competitivamente la ADN polimerasa vírica; también puede incorporarse al ADN y disminuir la tasa de alargamiento de la cadena.

2. Farmacocinética: El *ganciclovir* se administra por vía i.v. y se distribuye por todo el organismo, incluido el LCR. La excreción por la orina se produce mediante filtración glomerular y secreción tubular (fig. 38.13). Al igual que el *aciclovir*, el *ganciclovir* se acumula en los pacientes con insuficiencia renal. El *valganciclovir* es el éster valilo del *ganciclovir*. Al igual que el *valaciclovir*, el *valganciclovir* posee una elevada biodisponibilidad oral, debido a que se hidroliza rápidamente en el intestino y en el hígado tras la administración oral y genera altas concentraciones de *ganciclovir*.

3. Efectos adversos: Entre ellos destaca una grave neutrocitopenia dependiente de la dosis. [Nota: el tratamiento combinado con *zidovudina, azatioprina* o *micofenolato de mofetilo* puede originar una neutrocitopenia aditiva.] El *ganciclovir* es carcinógeno, embriotóxico y teratógeno en animales de experimentación.

4. Resistencia: Se han detectado cepas resistentes de CMV con bajas concentraciones de trifosfato de *ganciclovir*.

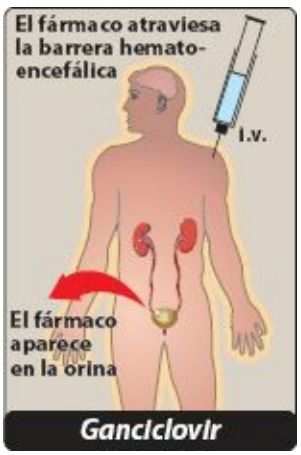


Figura 38.13
Administración y metabolismo del *ganciclovir*.

F. Penciclovir y famciclovir

El *penciclovir* es un nucleósido acíclico derivado de la guanosina, activo contra VHS-1, VHS-2 y VVZ. Sólo se aplica tópicamente (fig. 38.14). Se monofosforila por la acción de la timidina cinasa vírica, y las enzimas celulares forman el trifosfato del nucleósido, que inhibe la ADN polimerasa del VHS. El trifosfato de *penciclovir* tiene una semivida intracelular de 20 a 30 veces más prolongada que el trifosfato de *aciclovir*. El *penciclovir* se absorbe muy escasamente tras su aplicación tópica y se tolera bien. El dolor y la curación se acortan aproximadamente 12 h en comparación con los sujetos que reciben un placebo. El *famciclovir*, otro análogo acíclico de la 2'-

desoxiguanosina, es un profármaco que se metaboliza a *penciclovir* activo; su espectro antivírico es similar al del *ganciclovir*, pero actualmente sólo está autorizado para el tratamiento del herpes zoster agudo. Es eficaz por v.o. (v. fig. 38.14). Los efectos adversos consisten en cefaleas y náuseas. En los estudios con animales de experimentación se ha observado un aumento de la incidencia de adenocarcinomas mamarios y de toxicidad testicular.

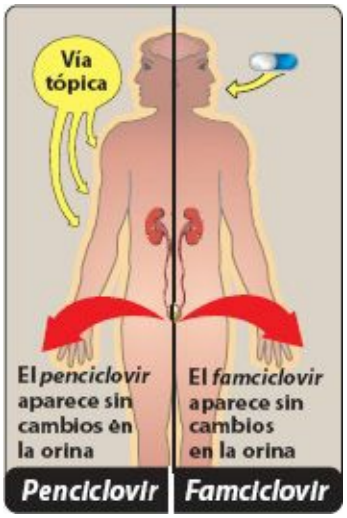


Figura 38.14
Administración y metabolismo del *penciclovir* y el *famciclovir*.

G. Vidarabina (ara-A)

La *vidarabina* (*arabinofuranosil adenina, ara-A, arabinósido de adenina*) es uno de los análogos de nucleósidos más eficaces. Sin embargo, este fármaco ha sido reemplazado clínicamente por el *aciclovir*, más eficaz y seguro. Aunque la *vidarabina* es eficaz contra los virus VHS-1, VHS-2 y VVZ, su uso está limitado al tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos con queratitis herpética o vacunal, y a los pacientes con queratoconjuntivitis por VHS. [Nota: la *vidarabina* sólo está disponible como pomada oftálmica.] La *vidarabina*, un análogo de la adenosina, se convierte en la célula en su análogo 5′-trifosfato (ara-ATP) que al parecer inhibe la síntesis del ADN vírico. Se han detectado algunas cepas mutantes resistentes de VHS, cuya polimerasa está alterada.

H. Trifluridina

La *trifluridina* es un análogo fluorado del nucleósido de pirimidina. Estructuralmente es muy similar a la timidina, de la que sólo se diferencia porque un grupo metilo del anillo pirimidínico de la timidina es reemplazado por un grupo trifluorometilo. Una vez convertido en su trifosfato, se cree que el compuesto inhibe competitivamente la incorporación del trifosfato de timidita al ADN vírico, y, en menor grado, se incorpora a él; esto da lugar a la síntesis de un ADN defectuoso que incapacita al virus para reproducirse. El monofosfato de trifluridina es un inhibidor irreversible de la timidina sintetasa vírica. La *trifluridina* es activa contra el VHS-1, el VHS-2 y el virus vacunal. Se considera el fármaco de elección para el tratamiento de la queratoconjuntivitis y la queratitis epitelial recurrente por el VHS. Dado que la forma trifosfato de trifluridina puede incorporarse también en cierta medida al ADN celular, se considera que el fármaco es demasiado tóxico para su uso sistémico y su empleo se limita a la aplicación tópica en colirio ocular. Su semivida breve, de unos 12 min, obliga a aplicarlo con frecuencia. Los efectos adversos, de carácter transitorio, consisten en irritación ocular y edema palpebral.

Antivírico	Mecanismo de acción	Virus o enfermedades afectados
Aciclovir	Metabolizado a trifosfato de aciclovir, que inhibe la ADN polimerasa vírica	Herpes simple, virus de la varicela zóster, citomegalovirus
Amantadina	Bloqueo del canal iónico de la proteína M2 y de su capacidad para modular el pH intracelular	Gripe A
Cidofovir	Inhibición de la ADN polimerasa vírica	Citomegalovirus; indicado sólo para la retinitis por este virus
Famciclovir	Igual que el penciclovir	Herpes simple, varicela zoster
Foscarnet	Inhibición de la ADN polimerasa vírica y de la transcriptasa inversa en el lugar de unión del pirofosfato	Citomegalovirus, herpes simple resistente al aciclovir, varicela zoster resistente al aciclovir
Ganciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa vírica	Citomegalovirus
Interferón α	Inducción de las enzimas celulares que interfieren en la síntesis de proteínas del virus	Hepatitis B y C, virus del herpes humano 8 (VHH-8), virus del papiloma, sarcoma de Kaposi, tricoleucemia, leucemia mieloide crónica
Lamivudina	Inhibición de la ADN polimerasa vírica y de la transcriptasa inversa	Hepatitis B (casos crónicos), virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)
Oseltamivir	Inhibición de la neuramidasa vírica	Gripe A
Penciclovir	Metabolizado a trifosfato de penciclovir, que inhibe la ADN polimerasa vírica	Herpes simple
Ribavirina	Interferencia en el ARN mensajero vírico	Fiebre de Lassa, hantavirus (síndrome hemorrágico febril renal), hepatitis C (en los casos crónicos en combinación con interferón α), virus sincitial respiratorio en niños y lactantes
Rimantadina	Bloqueo del canal iónico de la proteína M2 y de su capacidad para modular el pH intracelular	Gripe A
Valaciclovir	Igual que el aciclovir	Herpes simple, varicela zoster, citomegalovirus
Vidarabina	Inhibición de la síntesis del ADN vírico	VHS-1, VHS-2 y VVZ; su uso se limita al tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos con queratitis por VHS
Zanamivir	Inhibición de la neuramidasa vírica	Gripe A

Figura 38.15
Resumen de algunos antivíricos.

En la figura 38.15 se resumen algunos agentes antivíricos.

V. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Antes de la aprobación de la *zidovudina*, en 1987, el tratamiento de la infección por el VIH se centraba en reducir la aparición de infecciones oportunistas que causaban un alto grado de morbilidad y mortalidad en los pacientes con sida, en lugar de inhibir el propio VIH. Hoy en día se conoce el ciclo vital del virus (fig. 38.16) y se emplea un régimen altamente activo, con combinaciones de fármacos que suprimen la replicación del VIH y restauran el número de células CD4+ y la inmunocompetencia del huésped. Este régimen multifarmacológico se conoce generalmente como tratamiento antirretrovírico de gran actividad o TARGA (fig. 38.17). Existen cinco tipos de fármacos antirretrovíricos, cada uno de los cuales con un determinado proceso vírico como objetivo. Dichos tipos son: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa, inhibidores de la entrada e inhibidores de la integrasa. La recomendación actual para el tratamiento primario consiste en administrar dos ITIAN con un inhibidor de la proteasa o un ITINN. La elección de la combinación apropiada se basa en: *1)* evitar el uso de dos agentes del mismo análogo de nucleósido; *2)* evitar que se solapen las toxicidades y las características genotípicas y fenotípicas del virus; *3)* tener en cuenta los factores del paciente, como los síntomas de la enfermedad y las afecciones concomitantes; *4)* considerar la influencia de las interacciones farmacológicas, y *5)* ofrecer facilidades para que se pueda cumplir la pauta de administración, que con frecuencia es compleja. Los objetivos del tratamiento consisten en suprimir de un modo máximo y duradero la replicación del virus, restaurar y preservar la función inmunitaria, reducir la morbilidad y mortalidad por el VIH, y mejorar la calidad de vida.

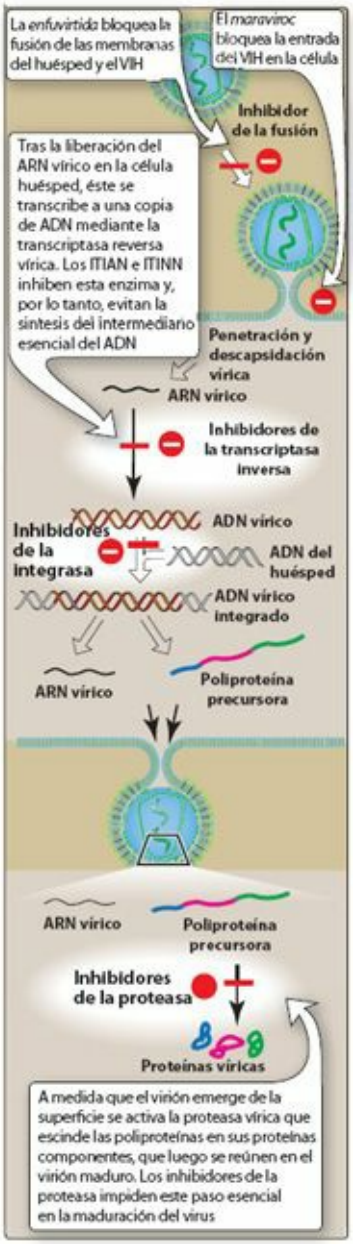


Figura 38.16
Fármacos utilizados para impedir la replicación del VIH. ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos; ITINN, inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos.

VI. ITIAN EMPLEADOS PARA TRATAR LA INFECCIÓN POR EL VIH

A. Generalidades de los ITIAN

1. **Mecanismo de acción:** Los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y nucleótidos (ITIAN) son análogos de los ribósidos (nucleósidos o nucleótidos que contienen ribosa) naturales, que carecen de un grupo 3′-hidroxilo. Después de penetrar en las células, son fosforilados por diversas enzimas celulares para convertirse en el análogo trifosfato correspondiente, que es incorporado preferentemente al ADN vírico por medio de la transcriptasa inversa del virus. Como consecuencia de la ausencia del grupo 3′-hidroxilo, no puede formarse un enlace 3′-5′-fosfodiéster entre el trifosfato de nucleósido que se incorpora y la cadena creciente de ADN, y finaliza el alargamiento de dicha cadena. Las afinidades de los fármacos por muchas ADN polimerasas de las células del huésped son menores que las existentes por la transcriptasa inversa del VIH, aunque la polimerasa γ mitocondrial del ADN es sensible a concentraciones terapéuticas.

2. **Farmacocinética:** Los ITIAN se eliminan principalmente por vía renal y todos requieren el ajuste de las dosis en caso de insuficiencia renal, a excepción del *abacavir*, que es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y la glucuroniltransferasa. Cuando la depuración de la creatinina es inferior a 50 ml/min deben ajustarse las dosis.

3. **Efectos adversos:** Se cree que muchas de las acciones tóxicas de los ITIAN se deben a la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial en ciertos tejidos. Por regla general, los didesoxinucleósidos, por ejemplo, la *zalcitabina*, la *didanosina* y la *estavudina*, poseen una mayor afinidad por la ADN polimerasa mitocondrial, y esto genera toxicidad, con neuropatías periféricas, pancreatitis y lipoatrofia. Cuando se administra más de un ITIAN, debe procurarse que no se solapen las toxicidades. Todos los ITIAN se han asociado con una acción tóxica hepática potencialmente mortal, que se caracteriza por acidosis láctica y hepatomegalia con esteatosis.

4. **Interacciones farmacológicas:** Debido a la excreción renal de los ITIAN, no se observan muchas interacciones farmacológicas con estos agentes, a excepción de la *zidovudina* y el *tenofovir* (v. más adelante).

5. **Resistencia:** La resistencia a los ITIAN está bien caracterizada. La mutación más frecuente se produce a nivel del codón 184 vírico, que confiere un alto grado de resistencia frente a la *lamivudina*, aunque cabe destacar que restaura la sensibilidad a la *zidovudina* y al *tenofovir*. Hay resistencia cruzada y antagonismo entre los agentes de la misma clase de análogos (timidina, citosina, guanosina y adenosina), y por esta razón está contraindicado utilizar fármacos de la misma clase (p. ej., *zidovudina* + *estavudina*).



Figura 38.17
Terapia retroviral de gran activado (TARGA)

B. Zidovudina (AZT)

Autorizada en 1987, el primer fármaco disponible para el tratamiento de las infecciones por el VIH fue el análogo de la pirimidina, la *3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT)*, cuyo nombre genérico es *zidovudina*. El uso de *AZT* está autorizado en niños y adultos, así como en la prevención de la infección prenatal en la embarazada. También se recomienda para la profilaxis en los individuos expuestos a la infección por el VIH. El fármaco se absorbe bien tras la administración oral. Si se toma con los alimentos, las concentraciones máximas pueden ser más bajas, pero la cantidad total de fármaco absorbido no se ve afectada. La penetración en la barrera hematoencefálica es excelente, y la semivida del fármaco es de 1 h, aunque la semivida intracelular es de unas 3 h. La mayor parte de la *AZT* se glucurona en el hígado y luego se excreta por la orina (fig. 38.18). A pesar de su aparente especificidad, la *AZT* es tóxica para la médula ósea. También es frecuente que ocurran cefaleas. Su toxicidad se potencia si disminuye la glucuronación por la administración concomitante de fármacos como el *probenecid*, el *paracetamol*, el *lorazepam*, la *indometacina* o la *cimetidina*, que deben evitarse o usarse con precaución en los pacientes que reciben *AZT*. La *estavudina* y la *ribavirina* se activan por las mismas vías intracelulares, y no deben administrarse junto con la *AZT*.

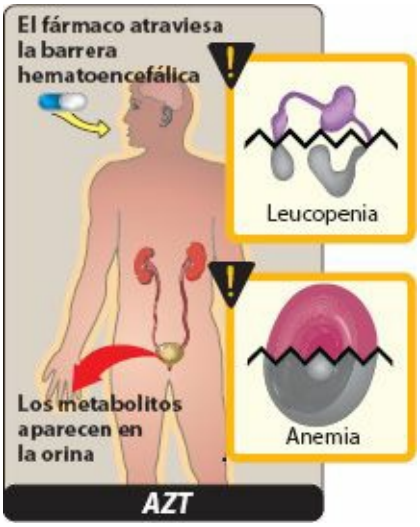


Figura 38.18
Administración, metabolismo y toxicidad de la zidovudina *(AZT).*

C. Estavudina (d4T)

La *estavudina* es un análogo de la timidina con un doble enlace entre los carbonos 2′ y 3′ del azúcar. Es un potente inhibidor de ciertas enzimas celulares, como las ADN polimerasas β y γ, y reduce la síntesis del ADN mitocondrial, con la consiguiente acción tóxica. El fármaco se absorbe casi completamente tras la ingestión oral y no se ve afectado por la presencia de alimentos. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Aproximadamente la mitad del fármaco original se excreta por la orina, y la insuficiencia renal intefiere en su eliminación. La acción tóxica más importante y frecuente es la neuropatía periférica, además de la lipoatrofia y la hiperlipidemia.

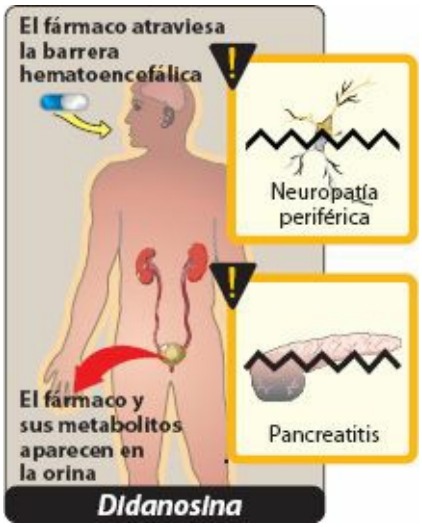


Figura 38.19
Administración, metabolismo y toxicidad de la *didanosina.*

D. Didanosina (ddl)

El segundo fármaco que se autorizó para tratar la infección por el VIH-1 fue la *didanosina* (*didesoxiinosina*, *ddl*), que carece de los grupos 2′- y 3′-hidroxilo. Al entrar en la célula huésped, la *ddl* se biotransforma en trifosfato de didesoxiadenosina (ddATP) a través de una serie de reacciones que consisten en la fosforilación de la *ddl*, la aminación a monofosfato de didesoxiadenosina y la ulterior fosforilación. Al igual que la *AZT*, la ddATP resultante se incorpora

a la cadena de ADN y pone fin a su alargamiento. Por su labilidad en medio ácido, la absorción de *ddl* mejora si se toma en ayunas. El fármaco penetra en el LCR, aunque en menor grado que la *AZT*. Cerca del 55% del fármaco original aparece en la orina (fig. 38.19). La pancreatitis, potencialmente letal, es un efecto tóxico importante del tratamiento con *ddl*, de modo que es necesario controlar los niveles de amilasa sérica. La acción tóxica que limita las dosis de *ddl* es la neuropatía periférica. Como sus perfiles de efectos adversos son semejantes, no se recomienda el uso simultáneo de *ddl* y *estavudina.*

E. Tenofovir (TDF)

El *tenofovir* es el primer fármaco aprobado con estructura análoga a la de los nucleótidos, es decir, un fosfonato de nucleósido acíclico análogo del 5′-monofosfato de adenosina. Las enzimas celulares lo convierten en difosfato, que es el inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH. Puede haber resistencia cruzada con otros ITIAN, pero algunas cepas resistentes a la *AZT* conservan su sensibilidad al *tenofovir*. El fármaco debe tomarse con las comidas, para aumentar su biodisponibilidad. El *tenofovir* tiene una semivida prolongada y puede administrarse una vez al día; la mayor parte se recupera sin cambios en la orina, y su eliminación se realiza por filtración y secreción activa. Hay que controlar el nivel de creatinina sérica y ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal. Son frecuentes los trastornos digestivos con náuseas, diarrea y vómitos (fig. 38.20). El *tenofovir* es el único ITIAN con interacciones farmacológicas significativas: aumenta las concentraciones de la *ddl* hasta tal punto que es necesario reducir las dosis de ésta si se administran los dos fármacos de modo simultáneo, aunque esta administración conjunta ya no se recomienda; además disminuye las concentraciones de *atazanavir*, y esto obliga a reforzar el *atazanavir* con *ritonavir* (v. pág. 476) para mantener unas concentraciones eficaces del primero en caso de que se administre también *tenofovir*.

F. Lamivudina (3TC)

La *lamivudina (2'-desoxi-3'-tiacitidina, 3TC)* está autorizada para el tratamiento del VIH en combinación con la *AZT*, pero no debe usarse con otros análogos de la citosina debido a su antagonismo. La *lamivudina* pone fin a la síntesis de la cadena provírica de ADN, e inhibe la transcriptasa in-versa del VIH y el VHB. Sin embargo, no interfiere en la síntesis del ADN mitocondrial ni afecta a las células precursoras de la médula ósea. Tiene una buena biodisponibilidad en la administración oral, su excreción tiene lugar por vía renal y se tolera bien.

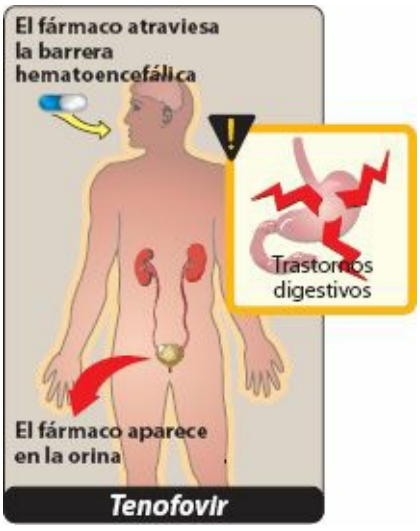


Figura 38.20

Administración, metabolismo y toxicidad del *tenofovir*.

G. Emtricitabina (FTC)

La *emtricitabina*, un derivado fluorado de la *lamivudina*, inhibe la transcriptasa reversa del VIH y el VHB. En un ensayo clínico a pequeña escala se observó que el fármaco era al menos tan eficaz como la *lamivudina* en el tratamiento de las infecciones por el VIH. La *emtricitabina* es activa porlongada, de 39 h. El fármaco se elimina esencialmente sin modificar por la orina. No afecta a las isoenzimas del citocromo P450 y carece de inter-acciones significativas con otros fármacos. Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, diarrea, náuseas y exantemas. La *emtricitabina* causa hiperpigmentación palmar y plantar y se ha asociado con acidosis láctica, hígado graso y hepatomegalia. Al suspender la administración de *emtricitabina* en los pacientes infectados por el VIH puede producirse un empeoramiento de la hepatitis.

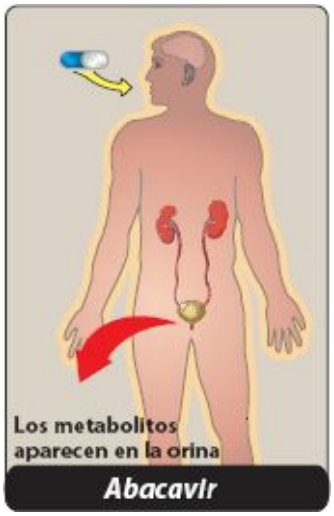


Figura 38.21
Administración y destino del *abacavir*.

H. Zalcitabina (ddC)

La *zalcitabina* fue el primer análogo de la citosina que se desarrolló; sin embargo, se retiró del mercado por su grave toxicidad.

I. Abacavir (ABC)

El *abacavir* es un análogo de la guanosina. Puede presentar cierta resistencia cruzada con las cepas resistentes a la *AZT* y a la *lamivudina.* El *abacavir* se absorbe bien por v.o. y sus metabolitos aparecen en la orina (fig.38.21). La mayor parte del fármaco se metaboliza a través de reacciones no dependientes del citocromo P450. Se han identificado un derivado del ácido carboxílico y una forma glucuronada. Los efectos adversos comunes son trastornos gastrointestinales, cefalea y mareos. Aproximadamente en el 5% de los casos aparece una “reacción de hipersensibilidad”, con fiebre farmacológica y uno o más de los siguientes síntomas: exantema, trastornos digestivos, malestar general y dificultad respiratoria (fig.38.22). En los individuos sensibilizados no debe administrarse NUNCA una nueva dosis de prueba, ya que puede producirse rápidamente una grave reacción letal. Está disponible una prueba genética de HLA, recién autorizada, para investigar la posibilidad de que aparezca esta reacción. En la figura 38.23 se muestran algunas reacciones adversas que se observan habitualmente con los análogos de los nucleósidos.

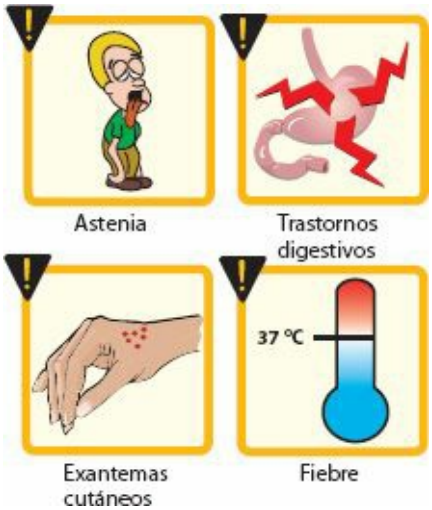


Figura 38.22
Reacciones de hipersensibilidad al *abacavir*.

VII. ITINN EMPLEADOS PARA TRATAR EL SIDA

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) son inhibidores no competitivos y muy selectivos de la transcriptasa inversa del VIH-1. Se unen a la transcriptasa inversa del VIH en un lugar adyacente al sitio activo, donde inducen un cambio estructural que inhibe la enzima. No requieren activación por las enzimas celulares. Su principal ventaja es la ausencia de efectos sobre los elementos hematopoyéticos del huésped, así como de resistencia cruzada con los ITIAN. Sin embargo, estos fármacos se asocian a resistencias cruzadas dentro de la clase de los ITINN, interacciones farmacológicas y una alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad, como los exantemas.

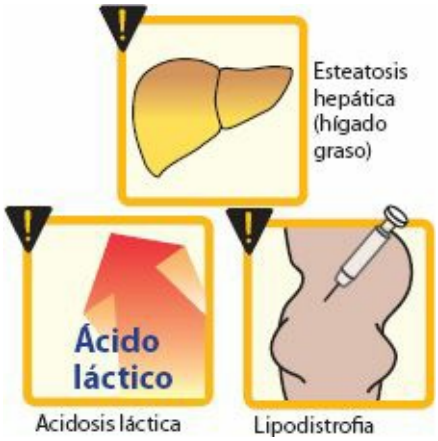


Figura 38.23
Algunas reacciones adversas producidas por los análogos de nucleósidos.

A. ITINN de primera generación

1. **Nevirapina (NVP):** La *nevirapina* se utiliza en combinación con otros fármacos antirretrovíricos para el tratamiento de las infecciones por el VIH-1 en adultos y niños. Por su potencial acción hepatotóxica grave, no debe iniciarse la administración de *nevirapina* en las mujeres con cifras de células T CD4+ superiores a 250/mm^3, ni en hombres con cifras que superen las 400/mm^3. La *nevirapina* se absorbe bien por v.o. y su absorción no se ve afectada por los alimentos o los antiácidos. La naturaleza lipófila de la *nevirapina* es responsable de su llegada al feto y a la leche

materna, y de su amplia distribución por los tejidos, incluido el SNC. La eliminación de la *nevirapina* depende de su meta-bolización; la mayor parte del fármaco se elimina a través de la orina en forma de glucurónidos de los metabolitos hidroxilados (fig. 38.24). La *nevirapina* es un inductor de la familia CYP3A4 de las enzimas del citocromo P450, metabolizadoras de fármacos. La *nevirapina* aumenta el metabolismo de los inhibidores de la proteasa, pero en la mayo-ría de las combinaciones no es necesario ajustar las dosis. La *nevirapina* aumenta el metabolismo de diversos fármacos, como los anticonceptivos orales, el *ketoconazol*, la *metadona*, el *metronidazol*, l a *quinidina*, la *teofilina* y la *warfarina*. Los efectos adversos observados con más frecuencia consisten en exantema, fiebre, cefalea, elevación de las transaminasas séricas y hepatotoxicidad letal. Se han observado efectos dermatológicos graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Es obligado un período de 14 días de ajuste a la mitad de la dosis para reducir el riesgo de que surjan reacciones epidérmicas graves.

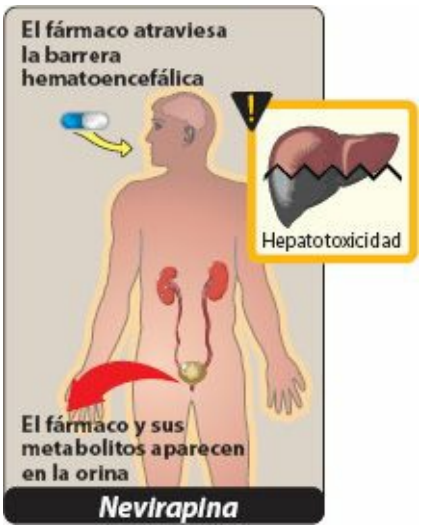


Figura 38.24
Administración, metabolismo y toxicidad de la *nevirapina*.

2. Delavirdina (DLV): La *delavirdina* no ha sido objeto de ensayos clínicos tan amplios como los que se han realizado con la *nevirapina*, y no se recomienda como agente preferente o alternativo para el tratamiento inicial, según las normas del *U.S. Department of Health and Human Services* (DHHS). L a *delavirdina* se absorbe rápidamente tras la administración oral y no se ve afectada por la presencia de alimentos. Se metaboliza extensamente y muy poca cantidad se excreta como compuesto original. Su eliminación se realiza por las vías fecal y urinaria, en proporciones aproximadamente iguales. La *delavirdina* es un inhibidor del metabolismo de los fármacos mediado por el citocromo P450, incluido el de los inhibidores de la proteasa. La *fluoxetina* y el *ketoconazol* aumentan los niveles plasmáticos de *delavirdina*, mientras que la *fenitoína*, el *fenobarbital* y la *carbamazepina* los disminuyen sustancialmente. Los exantemas son el efecto adverso más común producido por la *delavirdina*.

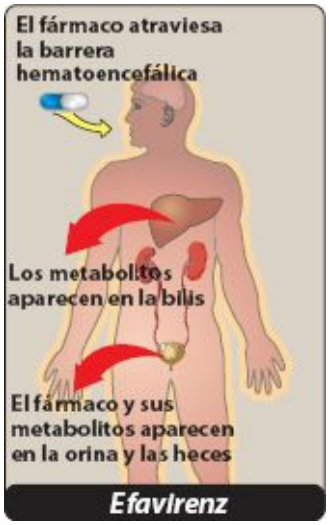


Figura 38.25
Administración y metabolismo del *efavirenz.*

3. Efavirenz (EFV): El tratamiento con *efavirenz* causa un aumento de las cifras de células CD4+ y un descenso de la carga vírica comparables a los obtenidos con los inhibidores de la proteasa en la utilización conjunta con los ITIAN; por lo tanto, es el ITINN de elección en las recomendaciones del DHHS. Tras la administración oral, se distribuye bien por el organismo, incluido el SNC (fig.38.25). La biodisponibilidad aumenta cuando se toma con una comida rica en grasas. A dosis terapéuticas, la mayor parte del fármaco (99%) se une a la albúmina plasmática. Su semivida es superior a 40 h y esto permite administrarlo una vez al día, según se recomienda. El *efavirenz* se metaboliza ampliamente a productos inactivos. Es un potente inductor de las enzimas del citocromo P450 y puede reducir las concentraciones de los fármacos que son sustratos de dicho sistema enzimático. La mayoría de los efectos adversos son tolerables y están en relación con el SNC: mareos, cefalea, pesadillas y pérdida de la capacidad de concentración (fig. 38.26). Casi la mitad de los pacientes experimenta estos trastornos, que suelen resolverse en unas pocas semanas. El exantema es el otro efecto adverso más común, con una incidencia aproximada del 25%. Son raras las reacciones graves, potencialmente letales. El *efavirenz* no debe administrarse a la embarazada.



Figura 38.26
Reacciones adversas al *efavirenz.*

B. INNTI de segunda generación

1. **Etravirina (ETR):** La *etravirina* es el primer INNTI de segunda generación. Es activa contra muchas de las cepas de VIH que son resistentes a los INNTI de primera generación. En efecto, las cepas de VIH con la mutación de resistencia K103N común a los INNTI de primera generación son del todo susceptibles a la *etravirina*. Después de la administración oral, la *etravirina* se distribuye bien, y la biodisponibilidad mejora cuando se ingiere con una comida grasosa. Aunque tiene semivida de unas 40 h, está indicada para administración dos veces al día. Se metaboliza de manera extensa a productos inactivos. Dado que la *etravirina* es un potente inductor de CYP450, tal vez se requiera elevar las dosis de sustratos de CYP450 cuando se administran con *etravirina*. El efecto secundario más común es exantema. Por lo demás, la *etravirina* es bien tolerada, está libre de los efectos secundarios en el SNC que se observan con *efavirenz*, y su categoría para el embarazo es B. Está indicada para pacientes adultos ya tratados contra el VIH con resistencia a múltiples fármacos que tienen evidencia de multiplicación vírica actual.



Figura 38.27
Número estimado de casos y fallecimientos por sida en Estados Unidos. El fondo verde indica los años en que se empleó habitualmente el tratamiento antirretrovírico combinado.

VIII. INHIBIDORES DE LA PROTEASA USADOS PARA TRATAR LA INFECCIÓN POR VIH

Los inhibidores de la proteasa del VIH han modificado significativamente el curso de esta devastadora enfermedad vírica. En el plazo de 1 año tras su introducción, en 1995, el número de fallecimientos por sida disminuyó en Estados Unidos, aunque al parecer se está equilibrando la tendencia (fig. 38.27).

A. Generalidades

Estos potentes fármacos poseen diversas características en común, todas ellas características de su farmacología.



Figura 38.28
Algunos efectos adversos de los inhibidores de la proteasa del VIH.

1. **Mecanismo de acción:** Todos los fármacos de este grupo son inhibidores reversibles de la aspartilproteasa del VIH, la enzima vírica responsable de la escisión de la poliproteína vírica en una serie de enzimas esenciales (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa) y proteínas estructurales. Los inhibidores de la proteasa presentan una afinidad al menos 1.000 veces mayor por las enzimas del VIH-1 y el VIH-2 que por las proteasas humanas comparables, como la renina y la catepsina D/E. Esto explica su toxicidad selectiva. La citada inhibición impide que maduren las estructuras víricas y da lugar a la producción de viriones no infectantes. En los pacientes que no han recibido nunca antirretrovíricos, el tratamiento con un inhibidor de la proteasa y dos ITIAN, como recomienda el DHHS, logra reducir la viremia hasta niveles indetectables en el 60 a 95% de los casos. Los fracasos de esta pauta en las circunstancias antedichas se deben casi siempre a la falta de colaboración del paciente.

2. **Farmacocinética:** La mayoría de los inhibidores de la proteasa presentan escasa biodisponibilidad por v.o. Las comidas ricas en grasas aumentan sustancialmente la biodisponibilidad de algunos de estos fármacos, como el *nelfinavir* y el *saquinavir*; en cambio, disminuyen la del *indinavir* y no influyen esencialmente en la de otros. Todos estos fármacos son sustratos para la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, y determinados inhibidores de la proteasa son metabolizados también por otras isoenzimas P450. Su metabolismo es extenso y una cantidad muy pequeña de los inhibidores de la proteasa se elimina sin cambios por la orina, por lo cual no es necesario ajustar

las dosis en la insuficiencia renal. La distribución en algunos tejidos puede verse afectada por el hecho de que los inhibidores de la proteasa son sustratos para la glucoproteína P, responsable de la expulsión celular de múltiples fármacos. La presencia de esta bomba de expulsión en las células endoteliales de los capilares cerebrales puede limitar el acceso de los inhibidores de la proteasa al SNC. Estos fármacos se unen sustancialmente a las proteínas del plasma, específicamente a la glucoproteína ácida α_1. Esto puede tener importancia clínica, porque la concentración de dicha glucoproteína aumenta en respuesta a los traumatismos y a la cirugía.

3. **Efectos adversos:** Los inhibidores de la proteasa causan a menudo parestesias, náuseas, vómitos y diarrea (fig. 38.28). También puede haber trastornos del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, con diabetes, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La administración crónica da lugar a una redistribución de la grasa y a una pérdida adiposa en las extremidades y acumulación en el abdomen y en la base del cuello ("joroba de búfalo"; fig. 38.29), así como a un aumento del tamaño mamario. Estas alteraciones físicas pueden indicar a otros que el individuo es seropositivo.



Figura 38.29
Acumulación de grasa en la base del cuello en un paciente al que se administra un inhibidor de la proteasa.

4. **Interacciones farmacológicas:** Las interacciones farmacológicas son un problema común para todos los inhibidores de la proteasa, ya que no son solamente sustratos sino también inhibidores potentes de las isoenzimas CYP. La potencia inhibidora de los diferentes compuestos varía desde la del *ritonavir*, el más potente, a la del *saquinavir*, el menos potente. Las interacciones farmacológicas son muy frecuentes. Los fármacos cuya metabolización es la base para que finalice su efecto pueden acumularse a niveles tóxicos. Como ejemplos de interacciones potencialmente peligrosas por la administración de fármacos contraindicados con los inhibidores de la proteasa cabe citar la rabdomiólisis asociada a la *simvastatina* o la *lovastatina*, la sedación excesiva asociada al *midazolam* o el *triazolam*, y la depresión respiratoria con el *fentanilo* (fig. 38.30). Otros fármacos cuyas interacciones requieren la modificación de las dosis y cierta precaución son la *warfarina*, el *sildenafilo* y la *fenitoína* (fig. 38.31). Además, los inductores de las isoenzimas CYP pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la proteasa a niveles subóptimos, lo cual contribuye al fracaso del tratamiento. Fármacos como la *rifampicina* o el hipérico también están contraindicados con los inhibidores de la proteasa. Hay que prestar mucha atención a estas

interacciones perjudiciales.

5. Resistencia: Se produce resistencia por acumulación de mutaciones escalonadas en el gen de la proteasa. Las mutaciones iniciales disminuyen la capacidad del virus para replicarse, pero de la acumulación de mutaciones surgen viriones con altos niveles de resistencia a la proteasa. Las concentraciones subóptimas aceleran la aparición de cepas resistentes.

B. Ritonavir (RTV)

El *ritonavir* ha dejado de usarse como único inhibidor de la proteasa; en cambio, se emplea como "reforzador farmacocinético" de otros inhibidores de la proteasa. El *ritonavir* es un potente inhibidor de la CYP3A, y su administración conjunta (a dosis bajas) aumenta la biodisponibilidad del segundo inhibidor de la proteasa utilizado, y a menudo permite espaciar más las dosis. El aumento de las concentraciones de C_{min} resultante de los "inhibidores de la proteasa reforzados" ayuda también a prevenir la aparición de resistencia. Por lo tanto, estos "inhibidores de la proteasa reforzados" son los fármacos de uso preferente en las recomendaciones del DHHS. La metabolización y la excreción biliar son los métodos principales de eliminación. El *ritonavir* tiene una semivida de 3 a 5 h. Debido a que inhibe principalmente las isoenzimas del citocromo P450, se han identificado numerosas interacciones farmacológicas. El *ritonavir* autoinduce además su metabolización y la de algunos sustratos. Los efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y parestesias peribucales.



Figura 38.30
Fármacos que no deben administrarse simultáneamente con los inhibidores de la proteasa.

C. Saquinavir (SQV)

Para aumentar al máximo la biodisponibilidad de este fármaco, se administra con una dosis baja de

ritonavir. Las comidas ricas en grasa también aumentan su absorción. La eliminación del *saquinavir* se realiza principalmente por metabolismo, seguida de excreción biliar. Su semivida es de 7 a 12 h, y esto obliga a administrar varias dosis diarias. Hay que evitar en lo posible los fármacos que aumentan el metabolismo del *saquinavir*, como la *rifampicina*, la *rifabutina*, la *nevirapina*, el *efavirenz* y otros inductores enzimáticos. Los efectos adversos más comunes del *saquinavir* son cefalea, astenia, diarrea, náuseas y otros trastornos gastrointestinales. Puede producirse un aumento de los niveles de aminotransferasas hepáticas, sobre todo en los pacientes con hepatitis B o C concomitantes.

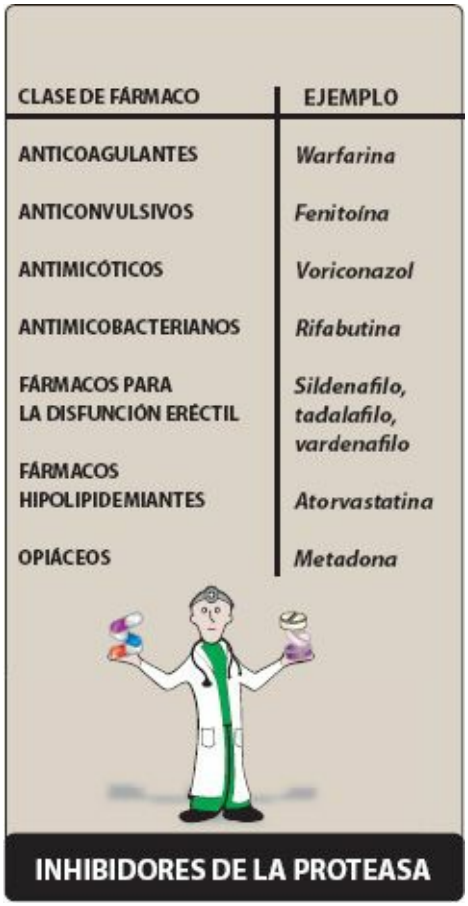


Figura 38.31
Fármacos que obligan a modi•car las dosis o a tener precaución si se administran con cualquier inhibidor de la proteasa.

D. Indinavir (IDV)

El *indinavir* se absorbe bien por v.o. y, de todos los inhibidores de la proteasa, es el que menos se une a las proteínas (60%). La acidez gástrica es necesaria para su absorción. Disminuye la absorción cuando se administra con las comidas, aunque puede tomarse un ligero bocadillo bajo en grasas. El *ritonavir* evita este problema y permite además la administración dos veces al día. El *indinavir* se elimina por metabolización y depuración hepática, y hay que reducir las dosis en caso de insuficiencia hepática. El *indinavir* tiene la semivida más breve de todos los inhibidores de la proteasa, 1,8 h. Se tolera bien, aunque con predominio habitual de los síntomas digestivos y la cefalea. El *indinavir* provoca característicamente nefrolitiasis e hiperbilirrubinemia. Es importante mantener una hidratación adecuada para disminuir la formación de cálculos renales; para ello, los pacientes han de beber al menos 1,5 L de agua al día. La redistribución de la grasa es particularmente molesta con este fármaco.

E. Nelfinavir (NFV)

El *nelfinavir* es un inhibidor no peptídico de la proteasa. Se absorbe bien y no requiere unas condiciones estrictas alimentarias o hídricas, aunque se administra habitualmente con las comidas. El *nelfinavir* se metaboliza por la acción de varias isoenzimas CYP. El principal metabolito del *nelfinavir*, producido por la isoenzima CYP2C19, posee una actividad antivírica equivalente a la del compuesto original, pero sus concentraciones plasmáticas son sólo el 40% de las que alcanza este último. El *nelfinavir* es el único inhibidor de la proteasa que no puede reforzarse con *ritonavir*, porque no se metaboliza extensamente por acción de la CYP3A. La semivida del *nelfinavir* es de 5 h. La diarrea es el efecto adverso más común y puede controlarse con *loperamida*. Al igual que otros miembros de esta clase, el *nelfinavir* puede inhibir el metabolismo de determinados fármacos, lo que obliga a modificar las dosis o abstenerse del uso conjunto.

F. Fosamprenavir (fAPV)

El *fosamprenavir* es un profármaco que se metaboliza a *amprenavir* después de la absorción oral. Su semivida plasmática prolongada permite la administración de dos dosis diarias, y la coadministración de *ritonavir* aumenta los niveles plasmáticos del *amprenavir* y disminuye la dosis total diaria. El *fosamprenavir* reforzado con *ritonavir* es uno de los inhibidores de la proteasa preferentes, según las recomendaciones del DHHS. Es frecuente la aparición de náuseas, vómitos, diarrea, astenia, parestesias y cefalea. Como otros miembros de esta clase, el *fosamprenavir* puede inhibir el metabolismo de otros fármacos, obligando así a modificar las dosis o a abstenerse del uso combinado.

G. Lopinavir (LPVr)

El *lopinavir* es un peptidomimético inhibidor de la proteasa. Es uno de los inhibidores de la proteasa preferentes, según las recomendaciones del DHHS. El *lopinavir* presenta una biodisponibilidad intrínseca muy escasa, que aumenta sustancialmente al incluir en la formulación una dosis baja de *ritonavir*. Los efectos adversos más frecuentes del *lopinavir* son los de tipo gastrointestinal y la hipertrigliceridemia, además de los propios de los inhibidores de la proteasa. Como otros miembros de esta clase, el *lopinavir* puede inhibir el metabolismo de otros fármacos, obligando a modificar las dosis o a abstenerse del uso combinado. Hay que evitar los inductores enzimáticos y el hipérico, pues disminuyen las concentraciones plasmáticas del *lopinavir*. La solución oral contiene alcohol; por lo tanto, la administración de *disulfiram* o *metronidazol* puede originar reacciones desagradables.

FÁRMACOS	PRINCIPALES TOXICIDADES Y PROBLEMAS
Atazanavir	Náuseas, molestias abdominales, cefalea, exantema
Darunavir	Náuseas, molestias abdominales, cefalea, exantema
Fosamprenavir	Náuseas, diarrea, vómitos, parestesias orales y periorales, exantema
Indinavir	Hiperbilirrubinemia benigna, nefrolitiasis; tomar 1 h antes o 2 h después de las comidas; puede tomarse con leche descremada o alimentos pobres en grasas; beber > 1,5 L de agua al día
Lopinavir	Gastrointestinales, hiperlipidemia, resistencia a la insulina
Nelfinavir	Diarrea, náuseas, meteorismo, exantema
Ritonavir	Diarrea, náuseas, alteraciones gustativas, vómitos, anemia, elevación de las enzimas hepáticas, aumento de los triglicéridos. Requiere refrigeración; tomar con las comidas; el chocolate con leche mejora el sabor
Saquinavir	Diarrea, náuseas, molestias abdominales, elevación de las transaminasas. Tomar con comidas ricas en grasas o en el plazo de 2 h tras una comida completa
Tipranavir	Náuseas, vómitos, diarrea, exantema, hepatotoxicidad grave, hemorragia intracraneal

Figura 38.32
Resumen de los inhibidores de la proteasa. [Nota: el *lopinavir* se coformula con *ritonavir*; el *ritonavir* inhibe el metabolismo de *lopinavir* y, por lo tanto, causa un aumento de la concentración de éste en el plasma.]

H. Atazanavir (ATV)

El *atazanavir*, que inhibe la proteasa del VIH, no está relacionado estructuralmente con otros inhibidores de la proteasa. La combinación de *atazanavir* y *ritonavir* es la preferible para la administración una vez al día de inhibidores de la proteasa. El *atazanavir* se absorbe bien por v.o. La presencia de alimentos aumenta la absorción y la biodisponibilidad. El fármaco se encuentra con frecuencia unido a las proteínas (86%) y experimenta una gran biotransformación, catalizada por la CYP3A4. Se excreta principalmente por la bilis. Su semivida es de unas 7 h, pero sólo es necesario administrarlo una vez al día. El *atazanavir* es un inhibidor competitivo de la glucuroniltransferasa y entre sus efectos adversos cabe citar la hiperbilirrubinemia benigna con ictericia. El *atazanavir* prolonga el intervalo PR y enlentece la frecuencia cardíaca. El fármaco presenta un menor riesgo de provocar hiperlipidemia, pero se desconoce si se asocia a una probabilidad menor de causar resistencia a la insulina y lipodistrofia, como se observa con otros inhibidores de la proteasa. Como otros fármacos de esta clase, el *atazanavir* es un potente inhibidor

de la CYP3A4 y presenta muchas interacciones farmacológicas potenciales. Está contraindicado con los inhibidores de la bomba de protones y su administración debe separarse 12 h de la de antagonistas H_2y antiácidos.

I. Tipranavir (TPV)

El *tipranavir* inhibe la proteasa del VIH en los virus resistentes a los otros inhibidores de la proteasa. Se absorbe bien con los alimentos. Su semivida es de 6 h y debe administrarse dos veces al día en combinación con el *ritonavir*. El *tipranavir* ejerce una acción particular como inductor del citocromo P450, además de ser un sustrato diferente de los otros inhibidores de la proteasa. Sus efectos adversos son similares a los de los demás inhibidores de la proteasa, excepto por dos advertencias especiales sobre casos raros registrados de hepatitis grave o letal y de hemorragias intracraneales, que también pueden ser letales. La mayoría de estos pacientes presentaban comorbilidades subyacentes. El *tipranavir* es útil como pauta de "rescate " en pacientes con resistencias a múltiples fármacos.

J. Darunavir (DRV)

El *darunavir* es el inhibidor de la proteasa que se ha autorizado en fecha más reciente. También es activo contra la proteasa VIH resistente a los otros inhibidores de la proteasa. El *darunavir* se absorbe bien cuando se administra con alimentos, y la semivida final de eliminación es de 15 h cuando se combina con *ritonavir*. El *darunavir* es metabolizado extensamente por las enzimas CYP3A, y también es un inhibidor. Los efectos adversos son similares a los de los demás inhibidores de la proteasa, además de la posible aparición de un exantema. En los primeros informes se observó una disminución del riesgo de hiperlipidemia, pero se desconoce si las probabilidades de causar resistencia a la insulina y lipodistrofia son menores que con otros inhibidores de la proteasa. El *darunavir* es útil como pauta de "rescate" en pacientes con resistencias a múltiples fármacos, y se están realizando estudios en pacientes sin tratamientos previos.

En la figura 38.32 se resumen las características de los inhibidores de la proteasa.

IX. INHIBIDORES DE LA ENTRADA USADOS PARA TRATAR LA INFECCIÓN POR VIH

A. Enfuvirtida

La *enfuvirtida* es el primero de una nueva clase de antirretrovíricos conocidos como inhibidores de la entrada. La *enfuvirtida* es un inhibidor de la fusión. Para que el VIH penetre en la célula huésped, debe fusionar su membrana con la de esta última gracias a cambios estructurales en la glucoproteína gp41 transmembrana vírica, que tienen lugar cuando el VIH se une a la superficie de la célula huésped. La *enfuvirtida* es un péptido con 36 aminoácidos que se une a gp41 e impide los mencionados cambios estructurales. En combinación con otros antirretrovíricos, la *enfuvirtida* está autorizada para los pacientes ya tratados y que presentan replicación vírica a pesar de estar recibiendo fármacos antirretrovíricos. En su calidad de péptido, debe administrarse por vía s.c. La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la inyección, por ejemplo el dolor, el eritema, la induración y los nódulos, que aparecen en casi todos los pacientes. Sólo el 3% abandona el tratamiento por este motivo. La *enfuvirtida* debe reconstituirse antes de su administración. Se trata de un medicamento de precio elevado.

B. Maraviroc

El *maraviroc* es el segundo inhibidor de la entrada. Dado que se absorbe bien por v.o., se presenta en comprimidos. El *maraviroc* bloquea el correceptor CCR5 que actúa junto con la gp41 para facilitar la entrada del VIH a través de la membrana celular. El VIH puede expresar los correceptores CCR5 o CXCR4, o ambos. Es necesario realizar una prueba para determinar el tropismo y poder distinguir entre los correceptores CCR5 y CXCR4, así como el tropismo vírico mixto y dual. Sólo puede tratarse con *maraviroc* el virus que expresa el CCR5. El *maraviroc* es metabolizado por las enzimas hepáticas del citocromo P450, y cuando se administra con inhibidores de la proteasa deben reducirse las dosis. El fármaco suele tolerarse bien.

X. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA USADOS PARA TRATAR LA INFECCION POR VIH: RALTEGRAVIR

A. Raltegravir (RAL)

El *raltegravir* es el primero de una nueva clase de antirretrovíricos conocidos como inhibidores de la integrasa. El *raltegravir* inhibe específicamente el paso final en la integración de la transferencia de la hebra del ADN vírico al ADN de la célula huésped. Su semivida es de unas 9 h y, por lo tanto, se administra dos veces al día. La vía metabólica es la glucuronidación mediada por UGT1A1; no se producen interacciones con los inductores, inhibidores o sustratos de la CYP450. El *raltegravir* se tolera bien; los efectos adversos más frecuentes son náuseas, cefalea y diarrea. En combinación con otros fármacos antirretrovíricos, está autorizado para los pacientes ya tratados y que presentan replicación vírica a pesar de estar recibiendo antirretrovíricos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

38.1 Un hombre de 30 años con infección por el VIH se trata con una pauta TARGA. Cuatro semanas después de iniciar el tratamiento, acude al servicio de urgencias con fiebre, exantema y trastornos digestivos. ¿Cuál de los siguientes fármacos es más probable que haya producido estos síntomas?

A. Zidovudina.
B. Nelfinavir.
C. Abacavir.
D. Efavirenz.
E. Darunavir.

Respuesta correcta = C. La reacción de hipersensibilidad al abacavir se caracteriza por fiebre, exantema o molestias digestivas. Debe suspenderse el tratamiento y no reiniciarlo.

38.2 ¿Cuál de los siguientes antivíricos provoca con frecuencia escalofríos, fiebre y mialgias?

A. Aciclovir.
B. Ganciclovir.
C. Oseltamivir.
D. Interferón.
E. Ribavirina.

Respuesta correcta = D. El interferón causa síntomas de tipo gripal, con escalofríos, fiebre y mialgias tras la inyección. El tratamiento previo con paracetamol disminuye esta reacción. Los otros fármacos no tienen este efecto adverso.

38.3 A una mujer VIH positiva se le diagnostica retinitis por CMV. Ha seguido una pauta TARGA que contenía zidovudina. ¿Cuál de los siguientes fármacos anti-CMV es probable que cause una mielodepresión aditiva con la zidovudina?

A. Aciclovir.
B. Ganciclovir.
C. Amantadina.
D. Foscarnet.
E. Ribavirina.

Respuesta correcta = B. El ganciclovir es mielodepresor por sí mismo y se suma a la mielodepresión producida por la zidovudina. Esta combinación se asocia a un mayor riesgo de neutrocitopenia y anemia. El foscarnet tiene actividad anti-CMV, pero no causa mielodepresión. Los otros fármacos no son eficaces contra el CMV.

38.4 A un hombre de 25 años se le diagnostica de infección por el VIH y se inicia el tratamiento. Después de la primera semana, aparecen cefaleas, irritabilidad y pesadillas. ¿Cuál de los siguientes fármacos antirretrovíricos es más probable que cause estos síntomas?

A. Efavirenz.
B. Indinavir.
C. Lamivudina.
D. Nevirapina.
E. Estavudina.

Respuesta correcta = A. Los síntomas del SNC son característicos del efavirenz, especialmente al empezar el tratamiento, y se dan en casi el 50% de los pacientes. Estos efectos adversos desaparecen al continuar la administración del fármaco. No es probable que los otros fármacos causen efectos sobre el SNC.

Antineoplásicos 39

I. GENERALIDADES

Se estima que el 25% de la población de Estados Unidos afrontará un diagnóstico de cáncer en el transcurso de su vida. Cada año se diagnostican 1,3 millones de nuevos casos, y menos de una cuarta parte de estos pacientes se cura solamente con cirugía y/o radiación local. La mayoría del resto recibe quimioterapia sistémica en algún momento durante su enfermedad. En una pequeña fracción (aproximadamente el 10%) de pacientes con determinadas neoplasias, la quimioterapia logra la curación o una remisión prolongada. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el tratamiento farmacológico consigue tan sólo una regresión del proceso, y las complicaciones y/o las recaídas pueden conducir posteriormente a la muerte. De este modo, la tasa global de supervivencia a los cinco años en los pacientes con cáncer es aproximadamente del 65%, y el cáncer ocupa el segundo lugar, detrás de las enfermedades cardiovasculares, como causa de muerte. (V. la figura 39.1 en la que se ofrece una lista de los fármacos antineoplásicos que se exponen en el presente capítulo.)

II. PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER

La quimioterapia del cáncer trata de causar un fenómeno citotóxico letal o apoptosis en la célula cancerosa, que detenga la progresión del tumor. El ataque se dirige generalmente al ADN o a los lugares metabólicos esenciales para la replicación celular; por ejemplo, la disponibilidad de purinas y pirimidinas, que son los elementos de construcción para la síntesis de ADN o ARN (fig. 39.2). Lo ideal es que estos fármacos antineoplásicos interfieran sólo en los procesos celulares que son exclusivos de las células malignas. Lamentablemente, la mayoría de antineoplásicos actualmente disponibles no reconocen específicamente a las células neoplásicas, sino que afectan más bien a todas las células proliferantes, normales y anormales. Casi todos los anti-tumorales presentan una curva abrupta dosis-respuesta para los efectos tóxicos y terapéuticos.

A. Estrategias de tratamiento

1. **Objetivo del tratamiento:** El objetivo final de la quimioterapia es la curación (es decir, la supervivencia a largo plazo, libre de enfermedad). Una verdadera curación requiere eliminar todas las células neoplásicas. Si no puede lograrse la curación, el objetivo es el control de la enfermedad (impedir que el cáncer aumente de tamaño y se propague) para prolongar la supervivencia y conservar la mejor calidad de vida posible. Ello permite que el individuo lleve una vida «normal» y que el cáncer se trate como una enfermedad crónica. En cualquier caso, la carga de células neoplásicas se reduce inicialmente por cirugía y/o radiación, para luego recurrir a la quimioterapia, inmunoterapia o una combinación de estas modalidades terapéuticas (fig. 39.3). En los estadios avanzados del cáncer, la probabilidad de controlar el proceso está lejos de la realidad, y el objetivo es paliativo (aliviar los síntomas y evitar la toxicidad potencialmente letal). Ello significa que los fármacos quimioterapéuticos pueden utilizarse para aliviar los síntomas causados por el cáncer y mejorar la calidad de vida, aunque los medicamentos no puedan prolongarla.

ANTIMETABOLITOS

Capecitabina XELODA
Cladribina LEUSTATIN
Citarabina CYTOSINE ARABINOSIDE
Floxuridina FUDR
Fludarabina FLUDARA
5-fluorouracilo EFUDEX
Gemcitabina GEMZAR
6-mercaptopurina PURINETHOL
Metotrexato (MTX) TREXALL
6-tioguanina THIOGUANINE TABLOID

ANTIBIÓTICOS

Bleomicina BLENOXANE
Dactinomicina COSMEGEN
Daunorubicina CERUBIDINE
Doxorrubicina ADRIAMYCIN
Epirrubicina ELLENCE
Idarrubicina IDAMYCIN

ALQUILANTES

Busulfán MYLERAN
Carmustina BICNU
Clorambucilo LEUKERAN
Clormetina MUSTARGEN
Ciclofosfamida CYTOXAN
Dacarbazina DTIC-DOME
Estreptozocina ZANOSAR
Ifosfamida IFEX
Lomustina CEENU
Melfalán ALKERAN
Temozolomida TEMODAR

INHIBIDORES DE LOS MICROTÚBULOS

Docetaxel TAXOTERE
Paclitaxel ONXOL
Vinblastina VELBAN
Vincristina VINCASAR PFS, ONCOVIN
Vinorelbina NAVELBINE



Figure 39.1
Resumen de los quimioterápicos. Resumen de los quimioterápicos.

2. **Indicaciones para el tratamiento:** La quimioterapia está indicada cuando las neoplasias están diseminadas y son inoperables. También se emplea la quimioterapia como tratamiento complementario para combatir las micrometástasis después de la cirugía y la radioterapia, en cuyo caso se denomina quimioterapia adyuvante. La quimioterapia que se aplica antes de la intervención quirúrgica con el fin de reducir el tamaño del cáncer se denomina quimioterapia neoadyuvante, y la que se aplica a dosis más bajas para prolongar una remisión, se califica de quimioterapia de mantenimiento.

3. **Susceptibilidad del tumor y ciclo de crecimiento:** La fracción de células tumorales que están en el ciclo replicativo («fracción de crecimiento») influye sobre su susceptibilidad a la mayoría de los quimioterapéuticos antineoplásicos. Las células que se dividen rápidamente son más sensibles en general a dichos fármacos, mientras que las células cuya proliferación es más lenta lo son menos. En general, las células no proliferantes (las que se encuentran en la fase G_0; fig. 39.4) suelen sobrevivir a los efectos tóxicos de muchos de estos fármacos.

   a. **Especificidad de los fármacos en relación con el ciclo celular:** Tanto las células normales como las tumorales pasan por ciclos de crecimiento (v. fig. 39.4). Sin embargo, el número de células que están en los diversos estadios del ciclo puede diferir en los tejidos normales y en los neoplásicos. Los quimioterapéuticos que sólo son eficaces contra las células en fase de

replicación se denominan específicos del ciclo celular (v. fig. 39.4), mientras que los demás fármacos se califican de inespecíficos del ciclo celular. Los fármacos inespecíficos, aunque generalmente tienen una mayor toxicidad sobre las células que ciclan, también son útiles frente a los tumores con un bajo porcentaje de células en replicación.

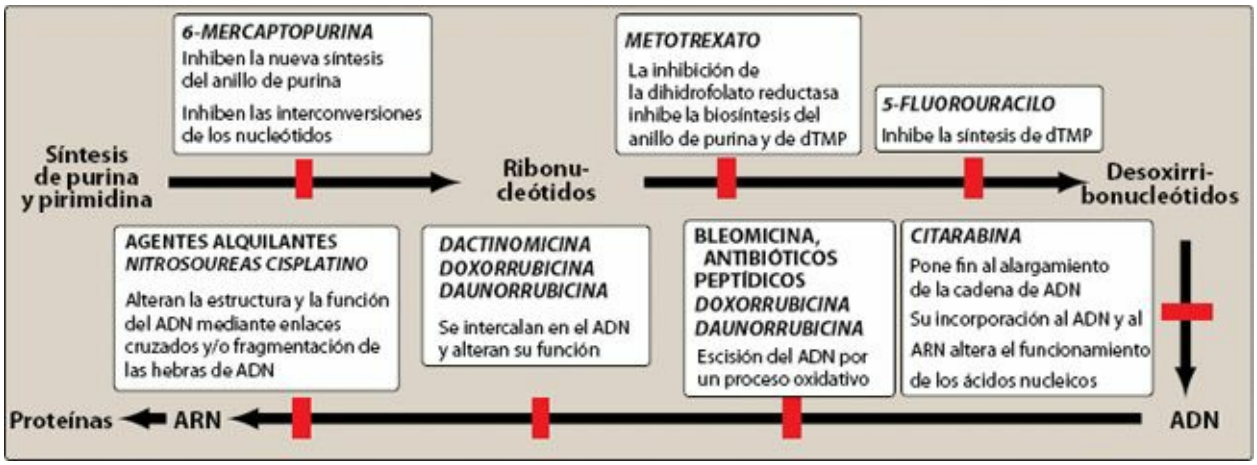


Figure 39.2
Ejemplos de agentes quimioterapéuticos que actúan en ARN y ADN. dTMP = desoxitimidina monofosfato.

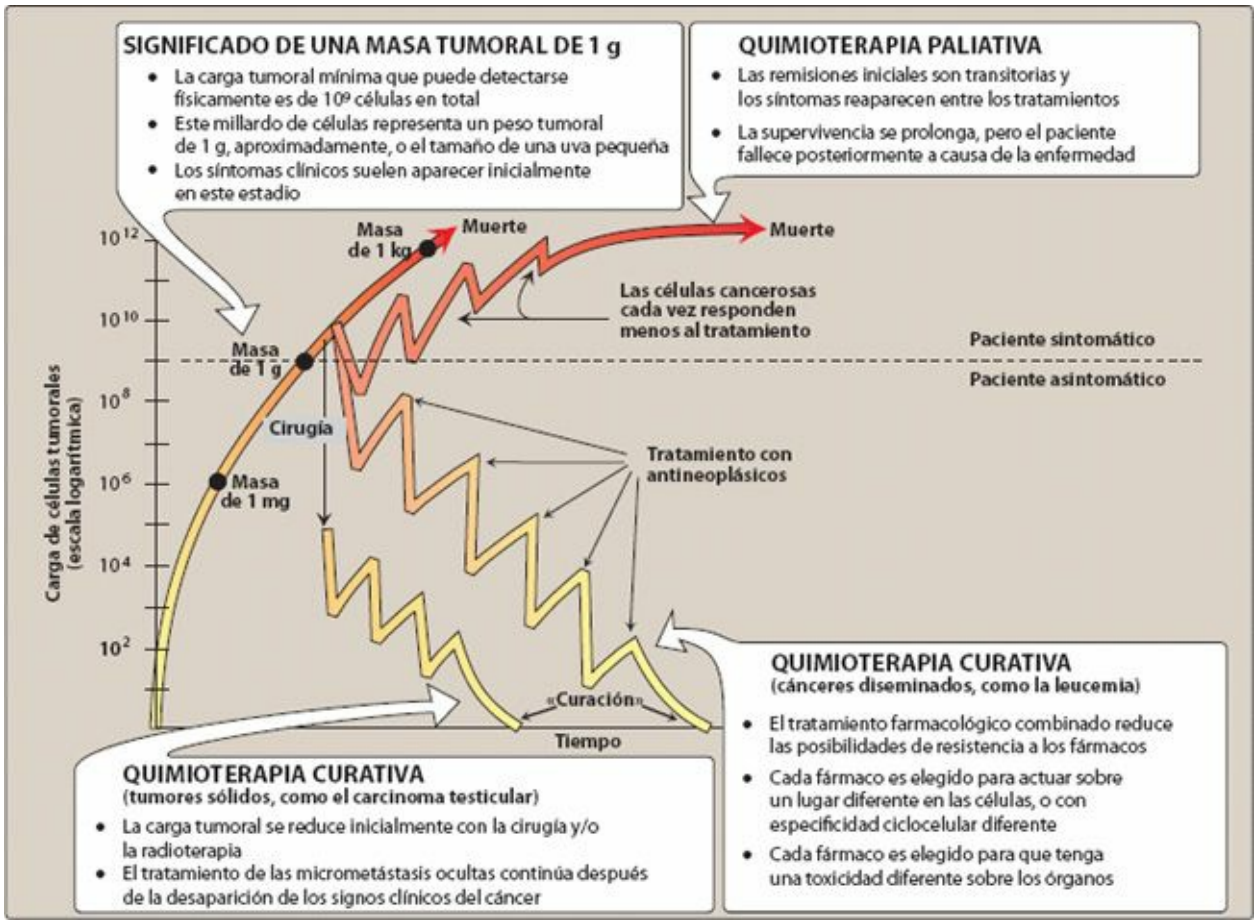


Figura 39-3
Efectos de diversos tratamientos sobre la carga de células cancerosas en un paciente hipotético.

b. Tasa de crecimiento del tumor. La tasa de crecimiento de la mayoría de los tumores sólidos es inicialmente rápida *in vivo*, pero suele disminuir cuando aumenta el tamaño del tumor (v. fig.

39.3). Esto se debe a la falta de nutrientes y de oxígeno por la insuficiente vascularización. Cuando se reduce la carga tumoral mediante la cirugía o la radioterapia, las células restantes a menudo entran en proliferación activa y aumenta su susceptibilidad a los quimioterapéuticos.

B. Regímenes y pautas de tratamiento

Los fármacos se administran generalmente en relación con el área de la superficie corporal con el objetivo de ajustar los medicamentos a cada paciente.

1. **Logaritmo de destrucción:** La destrucción de las células cancerosas por los quimioterapéuticos sigue una cinética de primer orden; es decir, una determinada dosis del fármaco destruye una fracción constante de células. El término logaritmo de destrucción se utiliza para describir este fenómeno. Por ejemplo, el diagnóstico de leucemia se realiza generalmente cuando existen cerca de 10^9 (total) células leucémicas. Por consiguiente, si el tratamiento provoca una destrucción del 99,999%, sobrevive el 0,001% de 10^9 células (o 10^4 células). Esto se define como un logaritmo de destrucción de orden 5 (reducción de 10^5 células). En ese momento, el paciente queda asintomático, es decir, en remisión (v. fig. 39.3). En la mayoría de infecciones bacterianas, una reducción logarítmica de orden 5 (100.000 veces) en el número de microorganismos da lugar a la curación, pues el sistema inmunitario es capaz de destruir las células bacterianas restantes. En cambio, las células tumorales no se eliminan tan fácilmente y es necesario aplicar tratamientos adicionales para erradicar totalmente la población de células leucémicas.

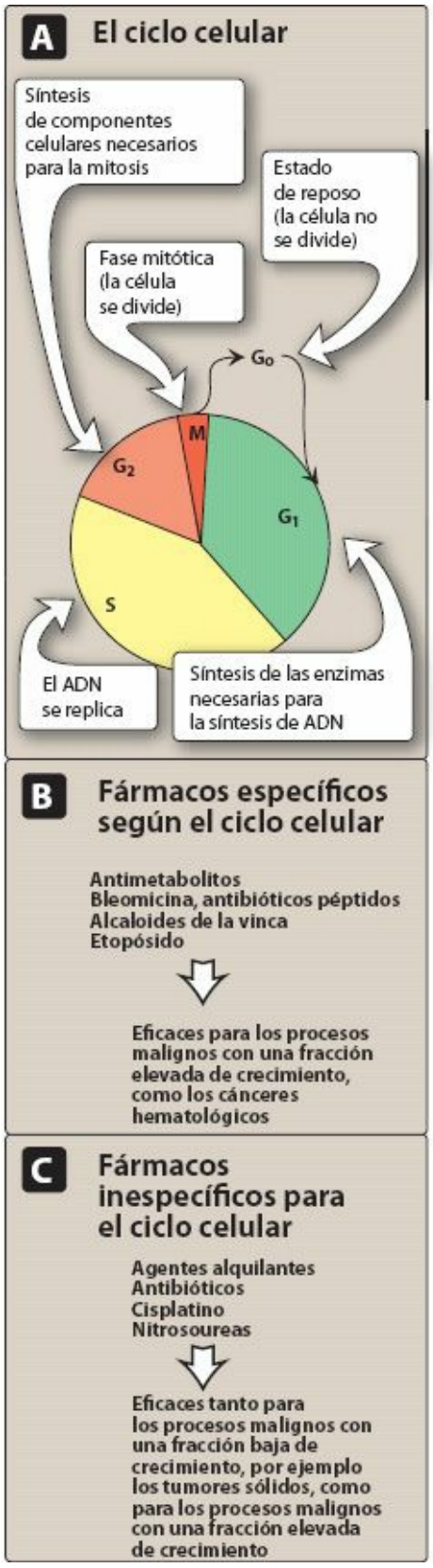


Figure 39.4
Efectos de los quimioterápicos sobre el ciclo de crecimiento celular de los mamíferos.

2. **Refugios farmacológicos:** Las células leucémicas, u otras tumorales, hallan refugio en tejidos como el sistema nervioso central (SNC), donde las dificultades de transporte impiden la llegada de ciertos craneorraquídeo. Así, un paciente puede requerir la radiación del eje craneorraquídeo o la administración intratecal de los fármacos para eliminar las células leucémicas allí recluidas. De modo similar, los fármacos pueden ser incapaces de penetrar en ciertas zonas de los tumores sólidos.

3. Protocolos de tratamiento: La quimioterapia con combinación de fármacos tiene más éxito que el tratamiento con un solo fármaco en la mayoría de los cánceres en los que la quimioterapia es eficaz.

a. Combinaciones de fármacos: Los fármacos citotóxicos con toxicidades cualitativamente diferentes, y con distintos lugares moleculares y mecanismos de acción, suelen combinarse a dosis completas. Con ello se consiguen unas tasas de respuesta más elevadas, por los efectos citotóxicos aditivos y/o potenciados, sin que se solapen las toxicidades para el huésped. En cambio, los fármacos con toxicidades similares que limitan las dosis, como la mielodepresión, la nefrotoxicidad o la cardiotoxicidad, sólo pueden combinarse de un modo seguro mediante la reducción de las dosis de cada uno de ellos.

b. Ventajas de las combinaciones de fármacos: Las ventajas de estas combinaciones farmacológicas son: *1*) proporcionan una máxima destrucción celular dentro de la gama de toxicidad tolerable; *2*) son eficaces contra una gama más amplia de líneas celulares en la heterogénea población tumoral, y *3*) pueden retrasar o evitar el desarrollo de líneas celulares resistentes.

c. Protocolos de tratamiento: Se han desarrollado numerosos protocolos de tratamiento del cáncer, cada uno de ellos aplicable a determinado tipo de neoplasia, y suelen identificarse mediante un acrónimo formado con las iniciales de los fármacos que lo componen. El tratamiento se aplica de modo intermitente (aproximadamente con 21 días de pausa) para permitir que se recupere el sistema inmunitario del paciente, que también se ve afectado por el quimioterapéutico, y reducir el riesgo de infecciones graves.

C. Problemas asociados con la quimioterapia

Los fármacos antineoplásicos son toxinas que constituyen una amenaza letal para las células. No es sorprendente que las células hayan desarrollado mecanismos elaborados de defensa para protegerse de las toxinas químicas, incluidos los quimioterapéuticos.

1. Resistencia: Algunas células neoplásicas (p. ej., el melanoma) tienen una resistencia inherente contra la mayoría de los fármacos antineoplásicos. Otros tipos tumorales pueden adquirir resistencia a los efectos citotóxicos de una medicación mediante mutaciones, especialmente tras la administración prolongada de dosis subóptimas de los fármacos. El de-sarrollo de resistencia se minimiza con el tratamiento intermitente, intensivo y de corta duración, con combinaciones de fármacos. Estas combinaciones son también eficaces contra una gama más amplia de células resistentes en la población tumoral. Existen diversos mecanismos responsables de la resistencia farmacológica, cada uno de los cuales se considerará aquí por separado al exponer los distintos fármacos.

2. Resistencia a múltiples fármacos: La selección escalonada de un gen amplificado que codifica a una proteína transmembrana (glucopro-teína P, por glucoproteína de la «permeabilidad»; fig. 39.5) es responsable de la resistencia a múltiples fármacos. Esta resistencia se debe al bombeo de los fármacos (dependiente del trifosfato de adenosina) para expulsarlos de la célula, gracias a la glucoproteína P. También aparece resistencia cruzada tras la administración de fármacos sin relación estructural entre sí. Por ejemplo, las células resistentes a los efectos citostáticos de los alcaloides de la vinca son también resistentes a la *dactinomicina*, así como a los antibióticos antraciclínicos y a la *colchicina*, y viceversa. Todos estos fármacos son sustancias naturales, cada una de las cuales posee un anillo aromático hidrófobo y una carga positiva a un pH neutro. [Nota:

la glucoproteína P se expresa normalmente a unos niveles bajos en la mayor parte de los tipos celulares, pero se encuentra en altas concentraciones en el riñón, el hígado, el páncreas, el intestino delgado, el colon y las glándulas suprarrenales. Se ha sugerido que la presencia de la glucoproteína P podría ser responsable de la resistencia intrínseca a los quimioterapéuticos observada en los adenocarcinomas.] Algunos fármacos (p. ej., el *verapamilo*) pueden inhibir a elevadas concentraciones la mencionada bomba y, por lo tanto, interferir en el flujo de salida del antineoplásico. Sin embargo, las acciones farmacológicas adversas de estos fármacos desaconsejan su uso.

3. **Toxicidad:** El tratamiento destinado a destruir las células cancerosas en rápida división afecta también a las células normales que proliferan rápidamente (p. ej., las células de la mucosa bucal, médula ósea, mucosa gastrointestinal [GI] y cabello), y esto contribuye a las manifestaciones tóxicas de la quimioterapia.

   a. Efectos adversos comunes: La mayoría de los quimioterapéuticos presenta un estrecho índice terapéutico. Durante el tratamiento con antineoplásicos aparecen, en mayor o menor grado, vómitos, estomatitis, depresión de la médula ósea y alopecia. Los vómitos se controlan a menudo con la administración de fármacos antieméticos. Algunos efectos tóxicos, como la mielodepresión que predispone a las infecciones, son comunes a muchos quimioterapéuticos (fig. 39.6), mientras que otras reacciones adversas están limitadas a ciertos fármacos, como la cardiotoxicidad con la *doxorrubicina* y la fibrosis pulmonar con la *bleomicina*. La duración de los efectos adversos varía ampliamente.

   b. Minimizar los efectos adversos: Algunas reacciones tóxicas pueden mejorar con intervenciones tales como emplear fármacos citoprotectores, perfundir el tumor localmente (p. ej., un sarcoma del brazo), extraer médula ósea del paciente antes del tratamiento intensivo y luego reimplantarla, o promover una intensa diuresis para evitar la toxicidad vesical. La anemia megaloblástica que se asocia al *metotrexato* puede contrarrestarse eficazmente con la administración de *ácido folínico* (*folinato cálcico, ácido 5-formiltetrahidrofólico*; v. más adelante). Desde que se dispone del factor estimulante de las colonias de granulocitos humanos (filgrastim), se puede corregir parcialmente la neutrocitopenia asociada con muchos fármacos antineoplásicos.

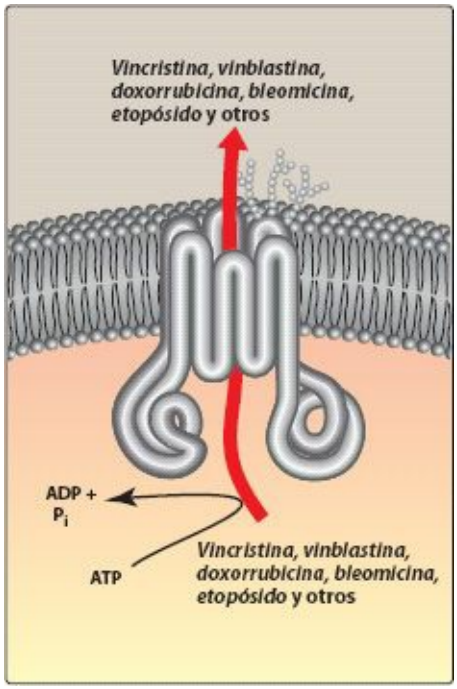


Figura 39.5
Las seis asas que cruzan la membrana de la glucoproteína P forman un canal central para el bombeo de los fármacos y su salida de la célula que es dependiente del ATP.

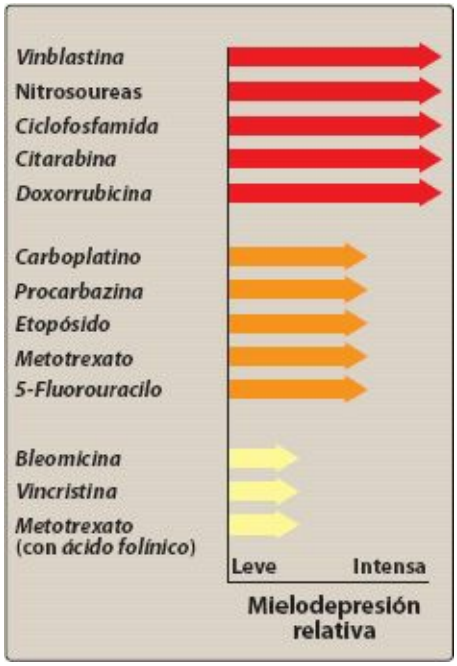


Figura 39.6
Comparación del potencial mielodepresor de los quimioterápicos.

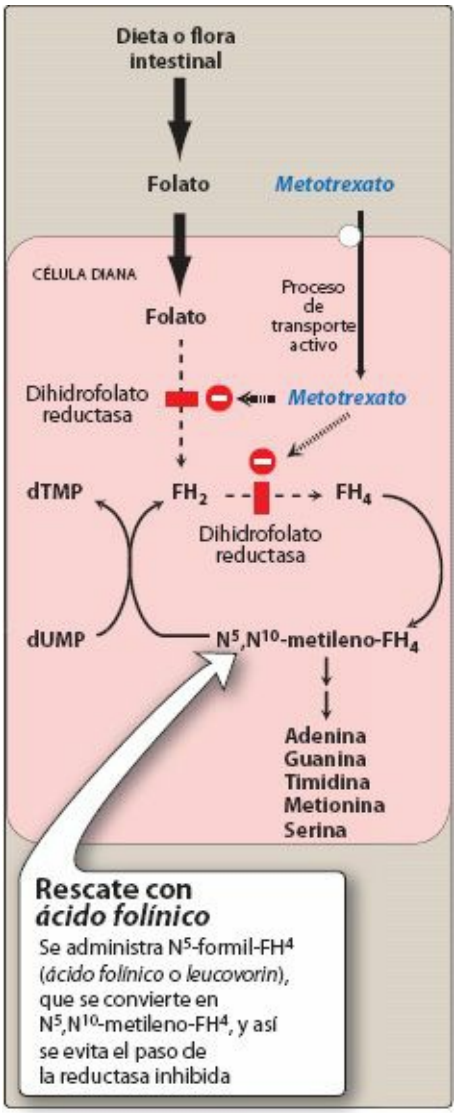


Figura 39.7
Mecanismo de acción del metotrexato y efecto de la administración de *ácido folínico*. FH_2, dihidrofolato; FH_4, tetrahidrofolato; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina.

4. **Tumores inducidos por el tratamiento:** Dado que la mayoría de los antineoplásicos son mutágenos, pueden surgir neoplasias (p. ej., leucemia no linfoide aguda) 10 o más años después de la curación del cáncer original. [Nota: las neoplasias inducidas por el tratamiento constituyen un problema sobre todo después del tratamiento con alquilantes.]

III. ANTIMETABOLITOS

Los antimetabolitos están relacionados estructuralmente con los compuestos normales que hay dentro de la célula. Generalmente, interfieren en la disponibilidad de los precursores normales de los nucleótidos de purina o pirimidina, ya sea inhibiendo su síntesis o compitiendo con ellos en la síntesis de ADN o ARN. Sus efectos citotóxicos máximos se alcanzan en la fase S-específica (y, por lo tanto, específica del ciclo celular).

A. Metotrexato

El ácido fólico, una vitamina, desempeña un papel central en diversas reacciones metabólicas en las que interviene la transferencia de unidades de 1 carbono.[1] y es esencial para la replicación

celular. El *metotrexato* (*MTX*) está relacionado estructuralmente con el ácido fólico y actúa como antagonista de esta vitamina inhibiendo la dihidrofolato reductasa[2] (DHFR), enzima que convierte el ácido fólico en su forma coenzimática activa, el ácido tetrahidrofólico (FH_4).

1. Mecanismo de acción: El ácido fólico se obtiene a partir de la dieta o por producción de la flora intestinal. Se reduce a su forma tetrahidrofolato (FH_4) mediante una reacción catalizada por la DHFR, dependiente de fosfato del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NDAP) (fig. 39.7). El *MTX* penetra en la célula a través de procesos de transporte activo que normalmente intervienen en la entrada de N^5-metil-FH_4. A concentraciones elevadas, el fármaco puede difundir también al interior de la célula. El *MTX* tiene una afinidad inusualmente intensa por la DHFR, cuya actividad inhibe eficazmente. Como el propio tetrahidrofolato, el *MTX* se metaboliza a poliglutamatos en el interior de la célula, proceso que favorece la retención intracelular del compuesto, por el aumento de la carga negativa. Los poliglutamatos del *MTX* también inhiben potentemente la DHFR, privando así a la célula de coenzimas de folato e induciendo la disminución de la producción de compuestos cuya biosíntesis depende de dichas coenzimas. Aunque entre estas moléculas se encuentran los nucleótidos adenina, guanina y timidina, y los aminoácidos metionina y serina, el efecto más destacado es el déficit de timidina. Esto conduce a una disminución de la síntesis de ADN, ARN y proteínas y, en último término, a la muerte celular (v. fig. 39.7). La inhibición de la DHFR sólo puede contrarrestarse con un aumento de 1.000 veces del sustrato natural, dihidrofolato (FH_2; v. fig. 39.7), o con la administración de ácido folínico (*leucovorin*), que evita la enzima bloqueada y repone las reservas de folato. [Nota: el *ácido folínico* es la forma de FH_4 portadora del grupo N^5-formilo.] El *MTX* es específico para la fase S del ciclo celular.

2. Resistencia: Las células que no están proliferando son resistentes al *MTX*, probablemente por una carencia relativa de DHFR, timidilato sintetasa y/o la enzima glutamilante. Se han descrito bajas concentraciones de poliglutamato de *MTX* en las células resistentes, lo cual puede deberse a que disminuya su formación o a que aumente su destrucción. La resistencia de las células neoplásicas puede deberse a una amplificación (producción de copias adicionales) del gen que codifica la DHFR, con aumento de las concentraciones de esta enzima. También puede deberse a la disminución la afinidad de la enzima por el *MTX*, o a una reducción de la entrada de *MTX*, aparentemente por un cambio en el transporte mediado por el portador responsable del bombeo del fármaco hacia el interior de la célula.



[1]Véase capítulo 20 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica***(4.ª ed.) para más información sobre el reservorio de 1 carbono.

[2]Véase capítulo 20 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica***(4.ª ed.) para más información sobre la dihidrofolato reductasa.

3. Usos terapéuticos: El *MTX*, habitualmente en combinación con otros fármacos, es eficaz contra la leucemia linfoide aguda, el coriocarcinoma, el linfoma de Burkitt en el niño, el cáncer de mama y los carcinomas de cabeza y cuello. Además, el *MTX* a dosis bajas es eficaz como agente único contra ciertos procesos inflamatorios, como la psoriasis grave, la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. En todo paciente que reciba *MTX* hay que controlar estrechamente los posibles efectos tóxicos.

4. Farmacocinética

a. Administración y distribución: El *MTX* se absorbe de modo variable a dosis bajas en el tracto

GI, pero también puede administrarse por vías i.m., i.v. o intratecal (fig. 39.8). [Nota: dado que el *MTX* no atraviesa la barrera hematoencefálica, se administra intratecalmente para destruir las células neoplásicas que persisten en este refugio central.] Se hallan concentraciones elevadas del fármaco en el epitelio intestinal, el hígado y el riñón, así como en los líquidos ascítico y pleural. El *MTX* también se distribuye por la piel.

b. Destino: Como ya se ha mencionado, el *MTX* se metaboliza a derivados de poliglutamato. Esta propiedad es importante porque los poliglutamatos, que también inhiben la DHFR, permanecen en el interior de la célula, incluso en ausencia del fármaco extracelular. Esto contrasta con el *MTX* propiamente dicho, que abandona rápidamente la célula cuando disminuyen sus concentraciones extra-celulares. A dosis altas, el *MTX* se hidroxila en posición 7 y se convierte en 7-hidroximetotrexato. Este derivado es mucho menos activo como antimetabolito, es menos hidrosoluble que el *MTX* y puede inducir cristaluria. Es importante alcalinizar la orina y mantener al paciente bien hidratado para evitar la toxicidad renal. La excreción del fármaco original y del metabolito 7-OH se produce principalmente por la orina, aunque una cierta proporción del fármaco y su metabolito se elimina por las heces, a través de la circulación enterohepática.

5. Efectos adversos

a. Acciones tóxicas habituales: Además de náuseas, vómitos y diarrea, las acciones tóxicas más frecuentes se dan en los tejidos de renovación constante. Así pues, el *MTX* causa estomatitis, mielodepresión, eritema, exantema, urticaria y alopecia. Algunos de estos efectos adversos pueden evitarse o contrarrestarse mediante la administración de *ácido folínico* (v. fig. 39.7), que captan más rápidamente las células normales que las neoplásicas. Las dosis de *ácido folínico* deben ser mínimas, para evitar la posible interferencia en la acción antitumoral del *MTX*.

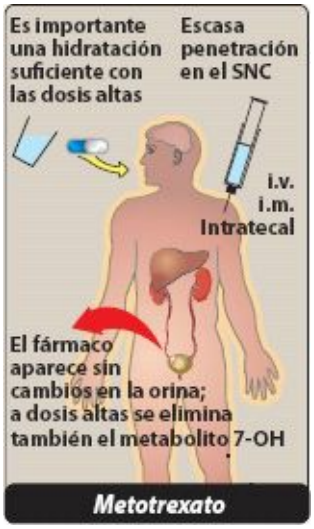


Figura 39.8
Administración y destino del *metotrexato.*

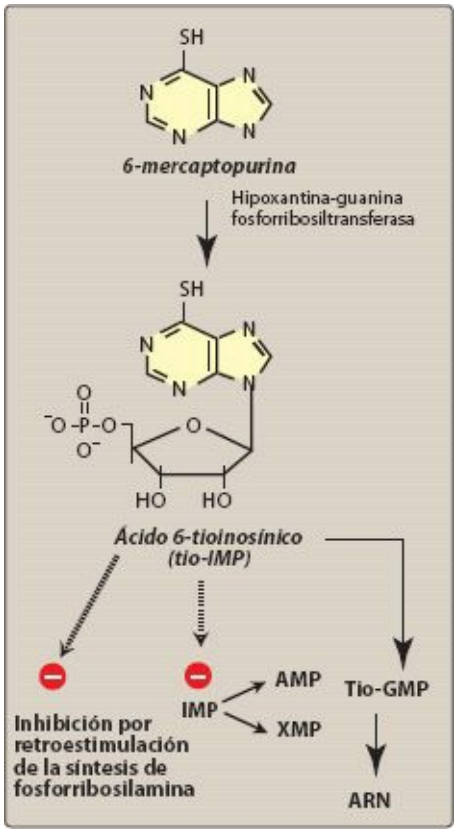


Figure 39.9
Acciones de la 6-*mercaptopurina.*

b. Daño renal: Aunque no es frecuente el daño renal durante el tratamiento convencional, puede ser una complicación con las dosis altas de *MTX* y su metabolito 7-OH, que puede precipitarse en los túbulos. La alcalinización de la orina y la hidratación suficiente ayudan a prevenir este problema.

c. Función hepática: Debe controlarse el funcionalismo hepático. La administración prolongada de *MTX* puede causar cirrosis.

d. Toxicidad pulmonar: Es una complicación rara. Los niños que se mantienen con *MTX* pueden presentar tos, disnea, fiebre y cianosis. En las radiografías de tórax se observan infiltrados. Esta toxicidad es reversible al suspender el fármaco.

e. Toxicidades neurológicas: Se asocian con la administración intratecal del *MTX* y consisten en irritación meníngea subaguda, rigidez de nuca, cefalea y fiebre. En raras ocasiones se presentan convulsiones, encefalopatía o paraplejía. Se han observado efectos prolongados, como discapacidad del aprendizaje, en niños que reciben el *MTX* por esta vía.

f. Contraindicaciones: Como el *MTX* es teratógeno en animales de experimentación y causa abortos, debe evitarse su administración durante el embarazo. [Nota: el *MTX* se utiliza con *misoprostol* para inducir el aborto.]

B. 6-mercaptopurina

El fármaco *6-mercaptopurina* (*6-MP*) es el análogo tiólico de la hipoxantina. La *6-MP* y la *6-tioguanina* fueron los primeros análogos de la purina que mostraron efectos beneficiosos en el tratamiento de las neoplasias. [Nota: los efectos citotóxicos de la *azatioprina*, un inmunodepresor, requieren su conversión previa en *6-MP*.] La *6-MP* se usa principalmente para mantener la remisión en la leucemia linfoide aguda. La *6-MP* y su análogo, la *azatioprina*, son también

beneficosos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

1. Mecanismo de acción

a. Formación del nucleótido: El efecto antileucémico de la *6-MP* requiere que ésta penetre en las células diana y se convierta en el nucleótido análogo *6-MP*-ribosa fosfato (más conocido como ácido 6-tioinosínico, o TIMP; fig. 39.9). La adición del fosfato de ribosa es catalizada por la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT)[3], la enzima de la vía de rescate.

b. Inhibición de la síntesis de purina: El nucleótido análogo, el TIMP, interfiere en diversos procesos metabólicos de la biosínteis e inter-conversiones de la purina. Al igual que el monofosfato de adenosina (AMP), el monofosfato de guanosina (GMP) y el monofosfato de inopina (IMP), el TIMP puede inhibir el primer paso en la biosíntesis *de novo* del anillo de purina (catalizada por el pirofosfato de glutamina fosforibosilamidotransferasa). El TIMP bloquea además la formación de AMP y ácido xantinúrico a partir del ácido inosínico.[4]

[3]Véase capítulo 22 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica***(4.ª ed.) para más información sobre la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa.

[4]Véase capítulo 22 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica***(4.ª ed.) para más información sobre la conversión de IMP en otros nucleótidos de purina.

c. Incorporación a los ácidos nucleicos: El TIMP se convierte en monofosfato de tioguanina (TGMP) que, tras la fosforilación a di- y trifosfatos, puede incorporarse al ARN. Los análogos del desoxirribonucleótido que también se forman, se incorporan al ADN y dan lugar a un ARN y un ADN disfuncionales.

2. Resistencia: La resistencia se asocia con: *1*) incapacidad para la biotransformación de *6-MP* en el nucleótido correspondiente, por existir bajas concentraciones de HGPRT (p. ej., en el síndrome de Lesch-Nyhan, donde hay carencia de esta enzima); *2*) aumento de la desfosforilación, o *3*) aumento de la metabolización del fármaco a ácido tioú-rico u otros metabolitos.

3. Farmacocinética: La absorción por v.o. es errática e incompleta. Cuando llega a la circulación sanguínea, el fármaco se distribuye ampliamente por el organismo, excepto en el líquido cefalorraquídeo (LCR; fig. 39.10). La biodisponibilidad de la *6-MP* puede disminuir por el metabolismo hepático de primer paso; en esta metabolización, la *6-MP* se convierte en el derivado 6-metilmercaptopurina o en ácido tioúrico (un metabolito inactivo). [Nota: esta última reacción es catalizada por la xantina oxidasa][5]. Dado que el inhibidor de la xantina oxidasa, el *alopurinol*, se utiliza con frecuencia para reducir la hiperuricemia en los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, es importante reducir en un 75% la dosis de *6-MP* en estos casos para evitar que se acumule el fármaco y aumenten sus acciones tóxicas (fig. 39.11). El fármaco original y sus metabolitos se excretan por el riñón.

4. Efectos adversos: La depresión de la médula ósea es el principal efecto tóxico. Puede haber también anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. En cerca de una tercera parte de los pacientes adultos se ha observado hepatotoxicidad con ictericia.

C. 6-tioguanina

La *6-tioguanina* (*6-TG*), un análogo de la purina, se usa principalmente en el tratamiento de la leucemia no linfoide aguda, en combinación con *daunorrubicina* y *citarabina*. Al igual que la *6-MP*, la *6-TG* se convierte dentro de la célula en TGMP (también denominado ácido tioguanílico)

por la enzima HGPRT. El TGMP se convierte luego en los di- y trifosfatos: difosfato de tioguanosina y trifosfato de tioguanosina, que a continuación inhiben la biosíntesis de las purinas y también la fosforilación de GMP en difosfato de guanosina. La forma nucleósido de *6-TG* se incorpora al ADN y detiene el ciclo celular.

1. Farmacocinética: De modo similar a la *6-MP*, la absorción oral de *6-TG* es incompleta y errática. La concentración plasmática máxima se alcanza 2 a 4 h después de su administración. La *6-TG* se convierte en el producto de la S-metilación, la 2-amino-6-metiltiopurina, por la acción de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), que aparece en la orina. Los pacientes con actividad baja o intermedia de TPMT acumulan mayores concentraciones de metabolitos citotóxicos de la tioguanina, en comparación con los pacientes cuya actividad de TPMT es normal. Esto da lugar a una mielodepresión inesperadamente elevada, y se ha asociado también con el desarrollo de procesos malignos secundarios. Aproximadamente el 3% de los sujetos de razas blanca o negra expresan una deleción o mutación homocigótica del gen TPMT. Se estima que el 10% de los pacientes puede tener un mayor riesgo detoxicidad por una deleción o mutación heterocigótica de TPMT; se recomienda efectuar un genotipado de TPMT antes del tratamiento. En menor grado, también se forman 6-tioxantina y ácido 6-tioúrico por la acción de la guanasa. Dado que el producto de la desaminación, 6-tioxantina, es un metabolito inactivo, puede administrarse la *6-TG* junto con *alopurinol* sin necesidad de reducir las dosis.



[5]Véase capítulo 22 en **Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica** (4.ª ed.) para más información sobre la xantina oxidasa.

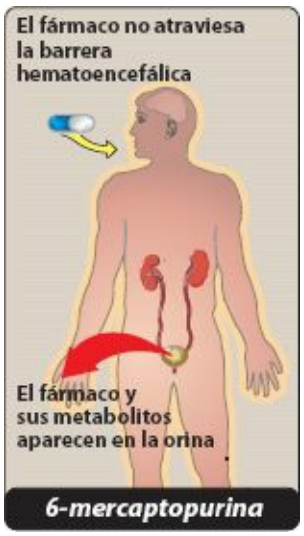


Figure 39.10
Administración y destino de la 6-*mercaptopurina.*



Figure 39.11

Potencial interacción farmacológica del *alopurinol* y la *6-mercaptopurina*.

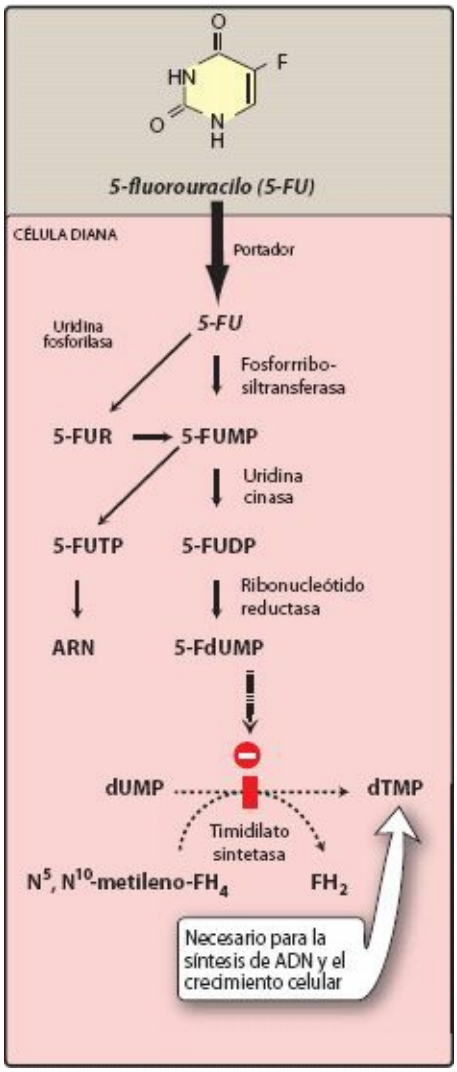


Figure 39.12
Mecanismo de acción citotóxico del *5-FU*. El *5-FU* se convierte en 5-dUMP, que compite con el monofosfato de desoxiuridina (dUMP) por la enzima timidilato sintetasa. 5-FU, 5-fluorouracilo; 5-FUDP, difosfato de 5-fluorouridina; 5-FUMP, monofosfato de 5-fluorouridina; 5-FUR, 5-fluorouridina; 5-UTP, trifosfato de 5-fluorouridina; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; 5-FdUMP, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

2. Efectos adversos. La depresión de la médula ósea es el efecto adverso dependiente de la dosis. La *6-TG* no se recomienda como tratamiento de mantenimiento, o a largo plazo de modo continuado, por el riesgo de toxicidad hepática.

D. Fludarabina

La *fludarabina* es el arabinósido del 5'-fosfato de 2-fluoroadenina, un nucleótido análogo de la purina. Es útil en el tratamiento de la leucemia linfoide crónica y puede reemplazar al *clorambucilo*, el fármaco de elección en la actualidad. La *fludarabina* también es eficaz en la tricoleucemia y en el linfoma no hodgkiniano indolente. La *fludarabina* es un profármaco; el fosfato se elimina en el plasma y se forma 2-F-araA, que captan las células y se fosforila de nuevo (inicialmente por la desoxicitidina cinasa). Aunque se desconoce cuál es el mecanismo citotóxico exacto, el trifosfato se incorpora a ADN y ARN, disminuyendo así la síntesis de éstos en la fase S y alterando su función. La resistencia se asocia a una menor captura en las células, así como a una

carencia de desoxicitidina cinasa y a una menor afinidad por la ADN polimerasa, además de otros mecanismos. La *fludarabina* se administra por vía i.v., en lugar de oral, porque las bacterias intestinales desdoblan el azúcar y se produce el metabolito fluoroadenina, muy tóxico. La excreción urinaria es responsable de su eliminación parcial. Además de náuseas, vómitos y diarrea, la mielodepresión es la acción tóxica que limita la dosis. También hay fiebre, edemas y toxicidad neurológica grave. A dosis altas se ha descrito la aparición de encefalopatía progresiva, ceguera y muerte.

E. Cladribina

Otro análogo de la purina, la *2-clorodesoxiadenosina,* o *cladribina,* experimenta unas reacciones similares a las de la *fludarabina*; es decir, se ha de convertir en un nucleótido para que sea citotóxica. Se incorpora al 3'-terminal del ADN y, de este modo, interfiere en el alargamiento de la cadena. También influye en la reparación del ADN y es un potente inhibidor de la ribonucleótido reductasa.[6] Puede aparecer resistencia por mecanismos análogos que intervienen en la *fludarabina*, aunque la resistencia cruzada no constituye un problema. La *cladribina* es eficaz en la tricoleucemia, en la leucemia linfoide crónica y en el linfoma no hodgkiniano. También es activo frente a la esclerosis múltiple. El fármaco se administra en una sola infusión continua. La *cladribina* se distribuye por todo el organismo, incluido el LCR. La depresión grave de la médula ósea es un efecto adverso frecuente, al igual que la fiebre. También se han descrito neuropatías periféricas. El fármaco es teratógeno.



[6]Véase Capítulo 22 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la ribonucleótido reductasa.

F. 5-fluorouracilo

El *5-fluorouracilo* (*5-FU*), un análogo de la pirimidina que posee un átomo estable de flúor en lugar de un átomo de hidrógeno en posición 5 del anillo uracilo. El flúor interfiere en la conversión del ácido desoxiuridílico en ácido timidílico, privando a la célula de la timidina, uno de los precursores esenciales de la síntesis del ADN. El *5-FU* se emplea principalmente en el tratamiento de los tumores sólidos de crecimiento lento (p. ej., los carcinomas colorrectal, mamario, ovárico, pancreático y gástrico). La terapéutica adyuvante con *levamisol*, un antihelmíntico de uso en veterinaria, mejora la supervivencia de algunos pacientes con cáncer de colon. En aplicación tópica, el *5-FU* también es eficaz para el tratamiento de los carcinomas basocelulares superficiales.

1. Mecanismo de acción: El *5-FU* está desprovisto *per se* de actividad antineoplásica. Penetra en la célula a través de un sistema de transporte mediado por un transportador, y se convierte en el correspondiente desoxinucleótido [monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina (5-dUMP); figura 39.12], que compite con el monofosfato de desoxiuridina por la timidilato sintetasa.[7] El 5-dUMP actúa como seudosustrato y queda atrapado, junto con la enzima y su coenzima, el ácido N^5,N^{10}-metileno tetrahidrofólico (*ácido folínico*), en un complejo ternario que no puede proceder a la liberación de productos. Disminuye la síntesis de ADN por la carencia de timidina, y esto provoca un desequilibrio del crecimiento celular y la «muerte hipotimidínica» de las células que se dividen con rapidez. [Nota: el *ácido folínico* se administra con *5-FU* porque es necesaria la coenzima de folato reducida para inhibir la timidilato sintetasa. La adición de la coenzima aumenta la eficacia del *5-FU* para formar un complejo cuaternario y producir un efecto antipirimidina. Por ejemplo, la pauta estándar actual para el cáncer colorrectal avanzado se compone de *irinotecán* + *5-FU/ácido*

folínico.] El *5-FU* se incorpora también al ARN; se han detectado también niveles bajos en el ADN, donde una glucosilasa escinde el *5-FU* y lesiona el ADN. El *5-FU* produce el efecto antineoplásico en la fase S del ciclo celular.

2. **Resistencia:** Se produce resistencia cuando las células han perdido su capacidad para convertir el *5-FU* en su forma activa (5-FdUMP), o bien están alteradas o aumentadas las concentraciones de timidilato sintetasa.

3. **Farmacocinética:** Debido a su grave toxicidad digestiva, el *5-FU* se administra por vía i.v. o, en el cáncer de piel, tópicamente (fig. 39.13). El fármaco penetra bien en todos los tejidos, incluido el SNC. El *5-FU* se metaboliza rápido en hígado, pulmón y riñón. Finalmente se convierte en fluoro-β-alanina, que se elimina por la orina, y CO_2, que se exhala. La dosis de *5-FU* debe ajustarse si está alterada la función hepática. Cuando está aumentada la tasa catabólica del *5-FU* debido a las elevadas concentraciones de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), puede disminuir la biodisponibilidad de aquél. El nivel de DPD varía en la población general, pues puede hasta sextuplicarse entre los diferentes individuos. El conocimiento de la actividad de DPD de un individuo debería permitir una dosificación más apropiada del *5-FU.*

4. **Efectos adversos:** Además de náuseas, vómitos, diarrea y alopecia, es frecuente hallar ulceraciones graves de la mucosa oral y GI, depresión de la médula ósea (con la inyección en bolo) y anorexia. Se ha observado que los colutorios de *alopurinol* reducen la toxicidad oral. Después de las infusiones prolongadas puede producirse una dermopatía (descamación eritematosa palmoplantar) denominada «síndrome mano-pie».

[7]Véase capítulo 22 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4.ª ed.) para más información sobre la timidilato sintetasa.

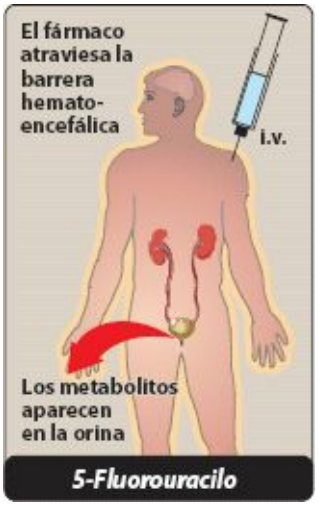


Figure 39.13
Administración y destino del *5-fluorouracilo.*

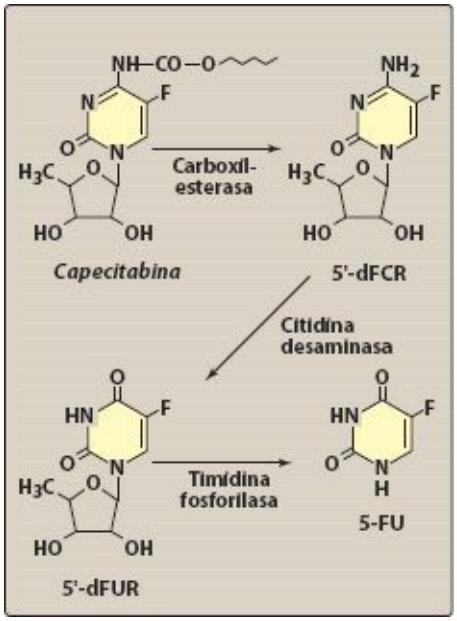


Figure 39.14
Vía metabólica de la *capecitabina* a 5-fluorouracilo (5-FU). 5′-dFCR, 5′-desoxi-5-fluorocitidina; 5′-dFUR, 5′-desoxi-5-fluorouridina.

G. Capecitabina

La *capecitabina* es un nuevo carbamato de fluoropirimidina por v.o. Está autorizada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico rebelde a los fármacos de primera línea (p. ej., *paclitaxel* y antraciclinas) y actual-mente se usa en el tratamiento del cáncer colorrectal.

1. **Mecanismo de acción:** Después de su absorción, la *capecitabina*, por sí misma atóxica, experimenta una serie de reacciones enzimáticas, la última de las cuales es su hidrólisis a *5-FU*. Este paso es catalizado por la timidinfosforilasa, una enzima que se concentra principalmente en los tumores (fig. 39.14). La actividad citotóxica es la misma que la del *5-FU*, específica del tumor. La enzima más importante inhibida por *5- FU* (y, por lo tanto, por la *capecitabina*) es la timidilato sintetasa.

2. **Farmacocinética:** La *capecitabina* tiene la ventaja de su buena absorción por v.o. Se metaboliza extensamente a *5-FU* (como se ha descrito antes) y se biotransforma posteriormente a fluoro-β-alanina y CO_2. Los metabolitos se eliminan principalmente por la orina, y el CO_2 se exhala.

3. **Efectos adversos:** Los efectos tóxicos son similares a los del *5-FU* y recaen principalmente sobre el tracto GI. La *capecitabina* se ha de utilizar con precaución en los pacientes con trastornos hepáticos o renales. Está contraindicada en las mujeres embarazadas o que lactan. En los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos o *fenitoína* deben controlarse los parámetros de coagulación y las concentraciones del fármaco, respectivamente.

H. Floxuridina

La *floxuridina* es un análogo (2'-desoxi-5-fluorouridina) del *5-FU*. Cuando se administra en inyección intraarterial rápida, la *floxuridina* se cataboliza rápidamente en el hígado a *5-FU* y produce efectos antimetabolitos. Su acción principal consiste en interferir en la síntesis de ADN y, en menor grado, inhibir la formación de ARN. El fármaco se excreta intacto y en forma de fluorouracilo, urea y α-fluoro-β-alanina por la orina. La *floxuridina* es eficaz en el tratamiento paliativo del adenocarcinoma del tracto GI que ha metastatizado al hígado. Los efectos adversos

comunes son náuseas, vómitos, diarrea, enteritis, estomatitis y eritema local.

I. Citarabina

La *citarabina* (*arabinósido de citosina, ara-C*) es un análogo de la 2′-desoxicitidina, cuyo residuo natural de ribosa ha quedado reemplazado por D-arabinosa. *Ara-C* actúa como antagonista de la pirimidina. La principal aplicación clínica de *ara-C* es en la leucemia no linfoide (mieloide) aguda, en combinación con la *6-TG* y la *daunorrubicina.*

1. **Mecanismo de acción:** El *ara-C* penetra en la célula a través de un transportador y, como los demás antagonistas de purina y pirimidina, ha de ser fosforilado secuencialmente por la desoxicitidina cinasa y otras nucleótido cinasas a la forma de nucleótido (trifosfato del arabinósido de citosina, o ara-CTP) para tener acción citotóxica. El ara-CTP es un inhibidor eficaz de la ADN polimerasa. El nucleótido se incorpora también al ADN nuclear y puede retardar el alargamiento de la cadena de ADN. Es específico de la fase S (y específico del ciclo celular).

2. **Resistencia:** La resistencia al *ara-C* puede ser consecuencia de un defecto en el proceso de transporte, o bien de un cambio en la actividad de las enzimas fosforilantes (especialmente de la desoxicitidina cinasa) o de un aumento de las reservas del nucleótido dCTP natural. El aumento de desaminación del fármaco a ara-U puede causar asimismo resistencia.

3. **Farmacocinética:** El *ara-C* no es eficaz por v.o. debido a que la citidina desaminasa que existe en la mucosa intestinal y en el hígado provoca la desaminación del fármaco a uracilarabinósido (ara-U), no citotóxico. Por vía i.v. se distribuye por todo el organismo, pero no penetra en el SNC en cantidad suficiente para ser eficaz contra la leucemia meníngea (fig. 39.15). En estas circunstancias puede inyectarse intratecalmente. Se dispone también de un nuevo preparado que aporta una lenta liberación en el LCR. El *ara-C* es objeto de una extensa desaminación oxidativa en el organismo para transformarse en ara-U, un metabolito farmacológicamente inactivo. El *ara-C* y el ara-U se eliminan por la orina.

4. **Efectos adversos:** Los principales efectos tóxicos producidos por el *ara-C* son náuseas, vómitos, diarrea e intensa mielodepresión (principalmente granulocitopenia). También se observa a veces disfunción hepática. A dosis altas o por inyección intratecal, el *ara-C* puede causar leucoencefalopatía o parálisis.

J. Gemcitabina

La *gemcitabina* es un análogo del nucleósido desoxicitidina. Se utiliza como tratamiento de primera línea en el adenocarcinoma pancreático metastásico, o avanzado localmente. También es eficaz contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas y en otros diversos tumores.

1. **Mecanismo de acción:** La *gemcitabina* es un sustrato para la desoxicitidina cinasa, que fosforila el fármaco a trifosfato de 2’,2’-difluorodesoxicitidina (fig. 39.16). Este último compuesto inhibe la síntesis de ADN, pues se incorpora a lugares de la hebra de ADN en crecimiento que ordinariamente contendrían citosina. Los datos disponibles sugieren que la reparación del ADN no se produce con facilidad. Disminuyen los niveles del nucleótido natural, dCTP, debido a que la *gemcitabina* compite con el sustrato nucleósido normal por la desoxicitidina cinasa. El difosfato de gemcitabina inhibe la ribonucleótido reductasa, que es responsable de la producción de los trifosfatos de desoxinucleósido necesarios para la síntesis del ADN.

2. **Resistencia:** La resistencia al fármaco se debe probablemente a su incapacidad para convertirse en un nucleótido, por una alteración en la desoxicitidina cinasa. Además, la célula tumoral puede

producir más desoxicitidina endógena que compite por la cinasa, superando así la inhibición.

3. **Farmacocinética:** La *gemcitabina* se administra por infusión i.v. Se desamina a difluorodesoxiuridina, no citotóxica, y se excreta por la orina.

4. **Efectos adversos:** La mielodepresión es la toxicidad que limita la dosis de *gemcitabina*. Otros efectos tóxicos son náuseas, vómitos, alopecia, exantema y un síndrome de tipo gripal. Es habitual que se produzcan aumentos transitorios de las transaminasas séricas, así como proteinuria y hematuria.

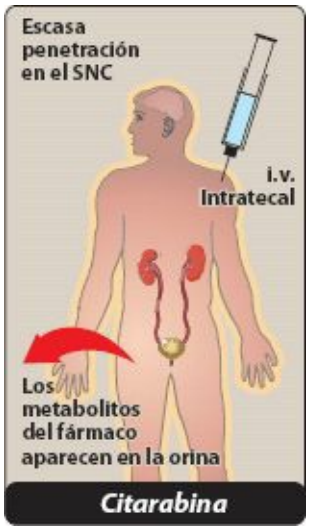


Figure 39.15
Administración y destino de la *citarabina*.

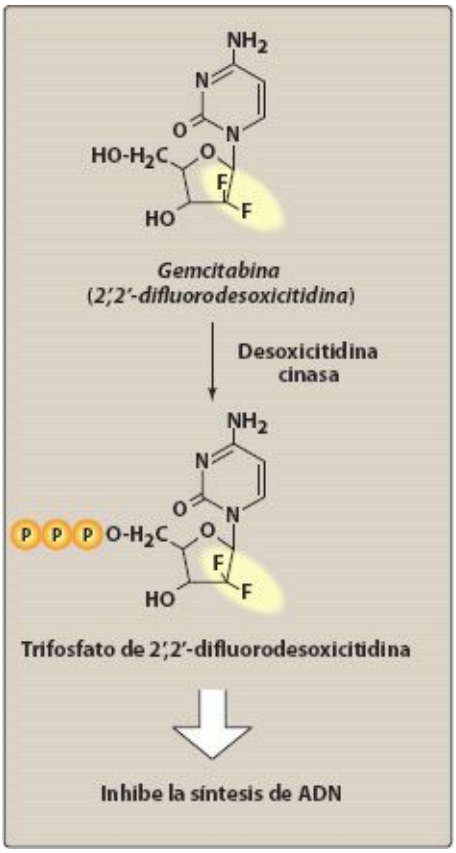


Figure 39.16
Mecanismo de acción de la *gemcitabina*.

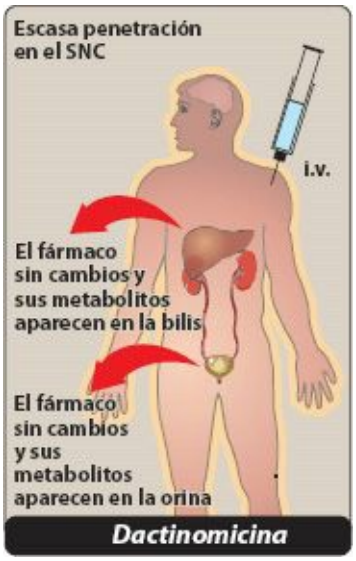


Figure 39.17
Administración y destino de la *dactinomicina*.

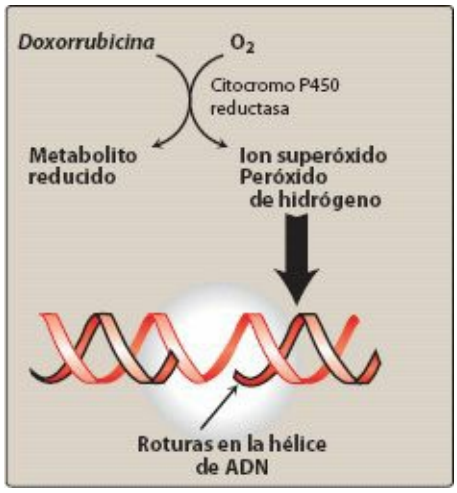


Figure 39.18
La *doxorrubicina* interactúa con el oxígeno molecular y se producen iones de superóxido y peróxido de hidrógeno, que ocasionan roturas en la hélice simple del ADN.

IV. ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos antitumorales deben su acción citotóxica, principalmente, a sus interacciones con el ADN, interacciones que trastornan la función de éste. Además de la intercalación, su capacidad para inhibir las topoisomerasas (I y II) y producir radicales libres, desempeña un importante papel en su efecto citotóxico. Son inespecíficos del ciclo celular.

A. Dactinomicina

La *dactinomicina*, conocida por los bioquímicos como *actinomicina D*, fue el primer antibiótico que halló aplicación terapéutica en la quimioterapia antitumoral. La *dactinomicina* se utiliza en combinación con la cirugía y la *vincristina* en el tratamiento del tumor de Wilms. En combinación con *MTX*, la *dactinomicina* es eficaz en el tratamiento del coriocarcinoma gestacional. También responden algunos sarcomas de los tejidos blandos.

1. Mecanismo de acción: El fármaco se intercala en el surco menor de la doble hélice entre los pares de bases de guanina-citosina del ADN,[8] donde forma un complejo estable de *dactinomicina*-ADN.

Este complejo interfiere principalmente en la actividad de la ARN polimerasa dependiente de ADN, aunque a dosis altas la *dactinomicina* también altera la síntesis de ADN. El fármaco causa además roturas de la hélice simple, posiblemente por su acción sobre la topoisomerasa II o por la producción de radicales libres.

2. **Resistencia:** La resistencia se debe a un aumento del flujo de salida celular del antibiótico por vía de la glucoproteína P. También puede desempeñar un papel la reparación del ADN.

3. **Farmacocinética:** El fármaco, administrado por vía i.v., se distribuye por muchos tejidos, pero no llega al LCR (fig. 39.17). Se metaboliza mínimamente en el hígado. La mayor parte del fármaco original y sus metabolitos se excretan por la bilis, y el resto por la orina.

4. **Efectos adversos:** La principal toxicidad que limita las dosis es la depresión de la médula ósea. El fármaco es inmunodepresor. Otras reacciones adversas consisten en náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis y alopecia. La extravasación durante la inyección ocasiona graves problemas. La *dactinomicina* sensibiliza frente a la radioterapia y puede producirse una inflamación en los lugares previamente radiados.

B. Doxorrubicina y daunorrubicina

L a *doxorrubicina* y la *daunorrubicina* se clasifican como antibióticos antraciclínicos. La *doxorrubicina* es el análogo hidroxilado de la *daunorrubicina*. También se dispone de la *idarrubicina*, un análogo 4-desmetoxi de la *daunorrubicina*, y de la *epirrubicina*. Las aplicaciones de estos fármacos son distintas, a pesar de su similitud estructural y de que sus mecanismos de acción son aparentemente similares. La *doxorrubicina* es uno de los fármacos antineoplásicos más importantes y ampliamente usados. Se utiliza en combinación con otros fármacos para el tratamiento de los sarcomas y de diversos carcinomas, incluidos los de mama y pulmón, así como para el tratamiento de la leucemia linfoide aguda y los linfomas. La *daunorrubicina* y la *idarrubicina* se emplean en el tratamiento de las leucemias agudas.



[8]Véase capítulo 29 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4.ª ed.) para más información sobre la estructura del ADN.

1. **Mecanismo de acción:** La *doxorrubicina* y otras antraciclinas inducen citotoxicidad a través de varios mecanismos diferentes. Por ejemplo, los doxorrubicina-derivados radicales libres, pueden inducir la peroxidación de lípidos de membrana, escisión de la hélice de ADN, y la oxidación directa de bases de purina o pirimidina, tioles, y aminas (fig. 39.18).

2. **Farmacocinética:** Todos estos fármacos deben administrarse por vía i.v., pues se inactivan en el aparato digestivo. La extravasación constituye un grave problema que puede producir necrosis hística. Los antibióticos antraciclínicos se unen a las proteínas plasmáticas y a otros componentes de los tejidos, donde se distribuyen ampliamente. No atraviesan la barrera hematoencefálica ni llegan al testículo. Todos experimentan una amplia metabolización hepática. La bilis es la principal vía de excreción y deben modificarse las dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (fig. 39.19). Aunque también tiene lugar cierta eliminación por la orina, no es necesario ajustar las dosis en la insuficiencia renal. Dado que los fármacos antraciclínicos tienen un color rojo oscuro, las venas se hacen visibles en torno al lugar de la perfusión, y la orina se impregna también de dicho color.

3. **Efectos adversos:** La cardiotoxicidad, irreversible y dependiente de la dosis, consecuencia de la

generación de radicales libres y de la peroxidación de los lípidos, es la reacción adversa más grave; se observa más a menudo con la *daunorrubicina* y la *doxorrubicina* que con la *idarubicina* o la *epirrubicina.* La radiación del tórax aumenta el riesgo de cardiotoxicidad. La adición de *trastuzumab* a los protocolos con *doxorrubicina* o *epirrubicina* aumenta la insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha obtenido un cierto éxito con *dexrazoxano,* quelante del hierro, como protección contra la cardiotoxicidad de la *doxorrubicina.* [Nota: se ha informado que un preparado nuevo de *doxorrubicina* encapsulada liposómica tiene una cardiotoxicidad menor que la formulación habitual.] Al igual que la *dactinomicina,* tanto la *doxorrubicina* como la *daunorrubicina* causan también depresión transitoria de la médula ósea, estomatitis y trastornos digestivos. Además, pueden aumentar la pigmentación cutánea. La alopecia suele ser intensa. Es frecuente la resistencia a múltiples fármacos, aunque no tanto como con los alcaloides de origen vegetal.

C. Bleomicina

La *bleomicina* es una mezcla de diferentes glucopéptidos quelantes del cobre que, igual que los antibióticos antraciclínicos, escinde el ADN mediante un proceso oxidativo. La *bleomicina* es específica del ciclo celular y da lugar a que las células se acumulen en la fase G_2. Se emplea principalmente en el tratamiento del cáncer testicular, en combinación con *vinblastina* o *etopósido.* Las tasas de respuesta están próximas al 100% si se añade *cisplatino* a la pauta. La *bleomicina* también es eficaz, aunque no curativa, para los carcinomas de células escamosas y los linfomas.

1. **Mecanismo de acción:** Un complejo ADN-*bleomicina*-Fe^{2+} se oxida a *bleomicina*-Fe^{3+}. Los electrones liberados reaccionan con el oxígeno para formar radicales superóxido o hidroxilo, que a su vez atacan los enlaces fosfodiéster del ADN y producen rotura de las hélices y aberraciones cromosómicas (fig. 39.20).

[9]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4.ª ed.) para más información sobre la activación del fosfatidilinositol.

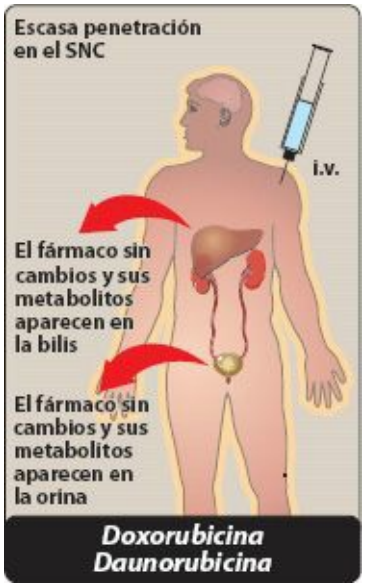


Figure 39.19
Administración y destino de la *doxorubicina* y la *daunorubicina*.

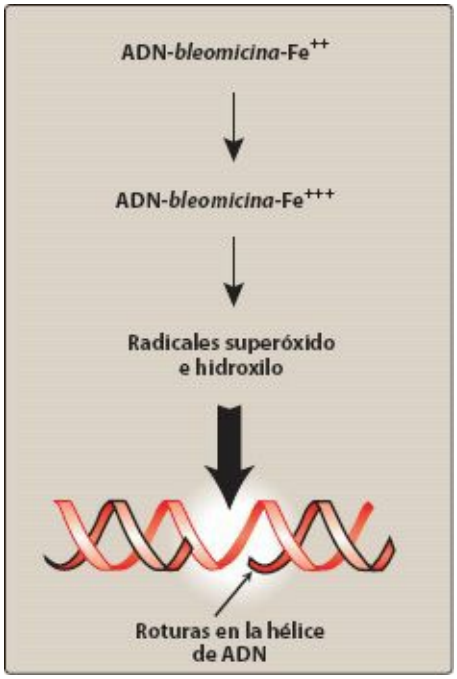


Figure 39.20
La *bleomicina* causa roturas en el ADN por un proceso oxidativo.

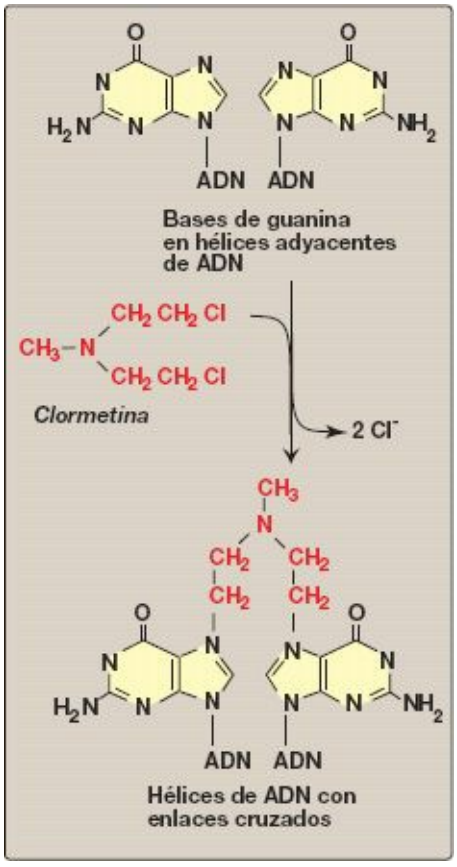


Figura 39-21
La alquilación de las bases de guanina en el ADN es responsable del efecto citotóxico de la *clormetina*.

2. Resistencia: Aunque se desconocen los mecanismos de resistencia, en sistemas experimentales se ha atribuido a un nivel superior de *bleomicina* hidrolasa (o desaminasa) y de glutatión-S-transferasa, y posiblemente, a un mayor flujo de salida del fármaco. También puede contribuir la reparación del ADN.

3. **Farmacocinética:** La *bleomicina* se administra por diversas vías: s.c., i.m., i.v. o intracavitaria. La enzima inactivadora de la *bleomicina* (una hidrolasa) se encuentra en altas concentraciones en diversos tejidos (p. ej., hígado y bazo), pero es escasa en el pulmón y está ausente en la piel (esto explica la toxicidad del fármaco en estos tejidos). La mayor parte del fármaco original se excreta sin cambios en la orina por filtración glomerular; esto obliga a modificar las dosis en caso de insuficiencia renal.

4. **Efectos adversos:** La toxicidad pulmonar es el efecto adverso más grave. Progresa desde la aparición de estertores, tos e infiltrados hasta una fibrosis potencialmente letal. La fibrosis pulmonar que causa la *bleomicina* se denomina a menudo «pulmón de *bleomicina*». Son frecuentes las reacciones mucocutáneas y la alopecia. La hipertrofia cutánea e hiperpigmentación de las manos son prevalentes. Hay una elevada incidencia de fiebre y escalofríos; en cambio, las reacciones anafilactoides graves presentan una baja incidencia. Un carácter peculiar de la *bleomicina* es la rareza de la mielodepresión.

V. ALQUILANTES

Los efectos citotóxicos de los alquilantes se deben a la unión covalente de éstos con grupos nucleófilos de varios constituyentes celulares. La alquilación del ADN es probablemente la reacción citotóxica crucial para destruir las células tumorales. Los alquilantes no diferencian entre las células que ciclan y las que están en reposo, pero son más tóxicos para las que se dividen rápidamente. Se utilizan en combinación con otros fármacos para tratar una amplia variedad de cánceres linfáticos y sólidos. Además de ser citotóxicos, todos son mutágenos y carcinógenos y pueden originar procesos malignos secundarios, como la leucemia aguda.

A. Clormetina

L a *clormetina* se desarrolló como agente vesicante (mostaza nitrogenada) durante la Primera Guerra Mundial. Su capacidad para producir linfocitopenia condujo a utilizarla en los cánceres linfáticos. Debido a que puede unirse de modo covalente a dos nucleótidos por separado, como la gua-nina sobre las moléculas de ADN, se denomina «agente bifuncional». La *clormetina* se utilizó principalmente para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y también puede hallar aplicación en algunos tumores sólidos.

1. **Mecanismo de acción:** La *clormetina* se transporta al interior de la célula, donde forma un intermediario reactivo que alquila el nitrógeno N^7 de un residuo de guanina en una o ambas hélices de una molécula de ADN (fig. 39.21). Esta alquilación origina dobles enlaces entre los residuos de guanina en las cadenas de ADN, y/o despurinación, facilitando la rotura de las hélices de ADN. La alquilación puede provocar también mutaciones con codificación errónea. Aunque la alquilación puede darse tanto en las células que ciclan como en las que están en reposo (y, por lo tanto, es inespecífica del ciclo celular), las células proliferantes son más sensibles al fármaco, especialmente las que están en las fases G_1 y S.

2. **Resistencia:** La resistencia se ha atribuido a una menor permeabilidad al fármaco, a una mayor conjugación con tioles como el glutatión, y posiblemente a un aumento de la reparación del ADN.

3. **Farmacocinética:** La *clormetina* es muy inestable, y la solución debe prepararse inmediatamente antes de su administración. Es un potente vesicante (formación de ampollas) y sólo se administra por vía i.v. Debido a su reactividad, el fármaco apenas se excreta.

4. **Efectos adversos:** La *clormetina* provoca náuseas y vómitos intensos (de origen central). [Nota:

estos efectos pueden reducirse mediante el tratamiento previo con *ondansetrón, granisetrón* o *palonosetrón* con *dexametasona.*] La intensa depresión de la médula ósea limita su utilización amplia. El efecto inmunodepresor puede dar lugar a que surjan infecciones víricas latentes (p. ej., herpes zoster). La extravasación constituye un problema importante. Si ocurre, hay que infiltrar el área con *tiosulfito sódico* isotónico para inactivar el fármaco.

B. Ciclofosfamida e ifosfamida

Estos fármacos son mostazas nitrogenadas muy estrechamente relacionadas, que comparten los mismos mecanismos primarios y toxicidades. Su peculiaridad estriba en que pueden tomarse por v.o. y sólo son citotóxicos después de generar sus especies alquilantes, que se producen mediante la hidroxilación por el citocromo P450. Estos fármacos poseen un amplio espectro clínico de acción y se utilizan solos o formando parte de una pauta en el tratamiento de una amplia gama de procesos neoplásicos, como el linfoma de Burkitt y el cáncer de mama. Ciertas afecciones no neoplásicas, como el síndrome nefrótico y la artritis reumatoide intratable, también se combaten eficazmente con dosis bajas de *ciclofosfamida.*

1. **Mecanismo de acción:** La *ciclofosfamida* es el agente alquilante que se utiliza con más frecuencia. Tanto la *ciclofosfamida* como la *ifosfamida* se biotransforman inicialmente en intermediarios hidroxilados, sobre todo por el sistema del citocromo P450 hepático (v. fig. 39.22). A continuación, los intermediarios hidroxilados se desdoblan para formar los compuestos activos, mostaza fosforamida y acroleína. Se considera que el paso citotóxico es la reacción de la mostaza fosforamida con el ADN.

2. **Resistencia:** La resistencia se produce por una mayor reparación del ADN, por una menor permeabilidad al fármaco y por una reacción de éste con tioles (p. ej., glutatión). No siempre aparece resistencia cruzada.

3. **Farmacocinética:** A diferencia de la mayoría de alquilantes, *ciclofosfamida* e *ifosfamida* pueden administrarse por v.o. (fig. 39.23). Tras la ingestión, se excretan cantidades mínimas del fármaco original en las heces, por transporte biliar, o en la orina, por filtración glomerular.

4. **Efectos adversos:** Las toxicidades más destacadas de ambos fármacos (además de alopecia, náuseas, vómitos y diarrea) son la depresión de la médula ósea, especialmente la leucocitopenia, y la cistitis hemorrágica, que puede conducir a una fibrosis vesical. Esta última acción tóxica se ha atribuido a la presencia de acroleína en la orina (con la *ciclofosfamida*) y a los metabolitos tóxicos (*ifosfamida*). [Nota: con una hidratación adecuada y la inyección i.v. de MESNA (sulfonato de 2-mercaptoetano sódico), que neutraliza los metabolitos tóxicos, se minimiza este problema.] Otros efectos tóxicos se producen sobre las células germinales, con amenorrea, atrofia testicular, aspermia y esterilidad. En cerca del 25% de los pacientes aparece la enfermedad veno-oclusiva hepática. Se ha descrito una incidencia bastante elevada de neurotoxicidad en los pacientes que reciben altas dosis de *ifosfamida*, probablemente ocasionada por el metabolito cloroacetaldehído. Pueden aparecer procesos malignos secundarios, años después del tratamiento.

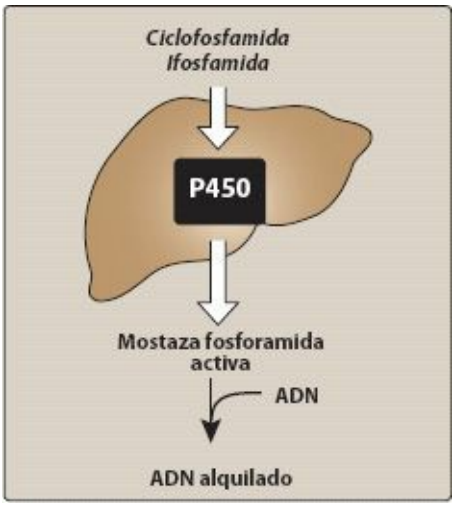


Figure 39.22
Activación de la *ciclofosfamida* y la *ifosfamida* por el citocromo P450 hepático.

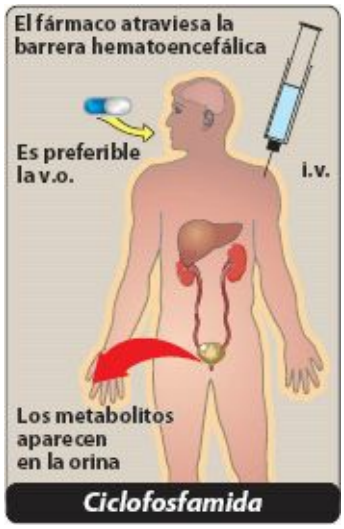


Figure 39.23
Administración y destino de la *ciclofosfamida*.

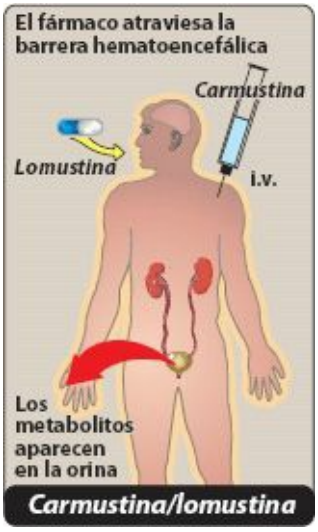


Figure 39.24
Administración y destino de la combinación *carmustina/lomustina*.

C. Nitrosoureas

Carmustina y *lomustina* son nitrosoureas estrechamente relacionadas entre sí. Debido a su capacidad para penetrar en el SNC, las nitrosoureas se emplean principalmente en el tratamiento de los tumores cerebrales. Estos fármacos encuentran una aplicación limitada en el tratamiento de otros cánceres. [Nota: la *estreptozocina* es otra nitrosourea con toxicidad específica para las células β de los islotes de Langerhans; se emplea para tratar los insulinomas.]

1. **Mecanismo de acción:** Los efectos citotóxicos de las nitrosoureas se deben a una alquilación que inhibe la replicación y, finalmente, la síntesis de ARN y proteínas. Aunque alquilan el ADN en las células en reposo, la citotoxicidad se expresa principalmente sobre las células que se dividen de un modo activo. Por lo tanto, las células que no se dividen pueden escapar a la destrucción si se produce la reparación del ADN. Las nitrosoureas también inhiben varios procesos enzimáticos clave por carbamoilación de los aminoácidos en proteínas en las células blanco.

2. **Resistencia:** Aunque se desconoce la verdadera naturaleza de la resistencia a las nitrosoureas, probablemente se produce por la reparación del ADN y por reacción de los fármacos con los tioles.

3. **Farmacocinética:** A pesar de sus similitudes estructurales, la *carmustina* se administra por vía i.v., mientras que la *lomustina* se toma por v.o. Debido a su lipofilia, se distribuyen ampliamente por muchos tejidos, pero su propiedad más llamativa es la facilidad de penetración en el SNC. Estos fármacos se metabolizan ampliamente. La *lomustina* se transforma en productos activos. El riñón es la vía principal para la excreción de las nitrosoureas (fig. 39.24).

4. **Efectos adversos:** Entre ellos se encuentra la depresión hematopoyética tardía, que puede ser debida a los productos metabólicos. Con la administración prolongada puede desarrollarse una aplasia medular. También se observan toxicidad renal y fibrosis pulmonar, relacionadas con la duración del tratamiento. [Nota: la *estreptozocina* es además diabetógena.]

D. Dacarbazina

La *dacarbazina*, que ha encontrado aplicación en el tratamiento del melanoma, es un agente alquilante para cuya acción se ha de biotransformar en un metabolito activo, metiltriacenoimidazol carboxamida (MTIC). Este metabolito es responsable de la acción del fármaco como agente alquilante y genera iones metilcarbonio que pueden atacar los grupos nucleófilos de la molécula de ADN. Así pues, de modo similar a otros alquilantes, la acción citotóxica de la *dacarbazina* se ha atribuido a la capacidad de su metabolito para metilar el ADN en la posición O^6 de la guanina. La *dacarbazina* se administra por vía i.v. Sus principales efectos adversos son náuseas y vómitos. La mielodepresión (trombocitopenia y neutrocitopenia) aparece tardíamente en el ciclo de tratamiento. También puede producirse hepatotoxicidad con oclusión vascular hepática en los tratamientos prolongados.

E. Temozolomida

El tratamiento de los tumores cerebrales es especialmente difícil. La *temozolomida*, un agente triazénico, se ha autorizado recientemente para los gliomas resistentes al tratamiento y los astrocitomas anaplásicos. La *temozolomida* está relacionada con la *dacarbazina*, pues ambos fármacos deben biotransformarse en un metabolito activo, MTIC, que probable-mente es responsable de la metilación del ADN en la posición 6 de la gua-nina. A diferencia de la *dacarbazina*, la transformación metabólica de la *temozolomida* no requiere el sistema del citocromo P450, y experimenta la transformación química a un pH fisiológico. La *temozolomida*

también tiene la propiedad de inhibir la enzima reparadora, O^6-guanina-ADN-alquiltransferasa. Una característica que diferencia a la *temozolomida* de la *dacarbazina* es la capacidad de la primera para atravesar la barrera hematoencefálica. La *temozolomida* se administra por v.o. y tiene una excelente biodisponibilidad. El fármaco original y sus metabolitos se excretan por la orina (fig. 39.25). La *temozolomida* se administra durante 5 días consecutivos y se repite el ciclo cada 28 días. Al igual que la *dacarbazina*, sus efectos tóxicos iniciales más importantes son náuseas y vómitos. La mielodepresión (trombocitopenia y neutrocitopenia) aparece tardíamente en el ciclo de tratamiento.

F. Otros alquilantes

El *melfalán,* un derivado fenilalanina de la mostaza nitrogenada, se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple. Es un agente alquilante bifuncional que se puede dar por v.o., aunque las concentraciones plasmáticas varían de un paciente a otro por diferencias de absorción intestinal y metabólicas. La dosis de *melfalán* se ha de ajustar cuidadosamente basándose en la cifra de plaquetas y leucocitos. El *clorambucilo* es otro agente alquilante bifuncional que se usa en el tratamiento de la leucemia linfoide crónica. *Melfalán* y *clorambucilo* presentan una moderada toxicidad hematológica y provocan trastornos digestivos. El *busulfán* es otro agente oral, eficaz contra la leucemia granulocítica crónica. El *busulfán* es también un agente alquilante bifuncional que puede causar mielodepresión. En el anciano puede ocasionar fibrosis pulmonar. Todos estos fármacos pueden provocar leucemias, al igual que otros alquilantes.

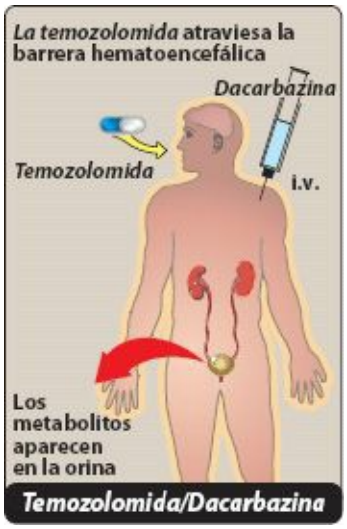


Figure 39.25
Administración y destino de la combinación *temozolomida/dacarbazina.*

VI. INHIBIDORES DE LOS MICROTÚBULOS

El huso mitótico forma parte de un voluminoso armazón intracelular (citoesqueleto), esencial para la movilidad de las microestructuras en el citoplasma de todas las células eucariotas. El huso mitótico está compuesto por cromatina y un sistema de microtúbulos formados por la proteína tubulina. El huso mitótico es esencial para el reparto uniforme del ADN entre las dos células hijas que se forman cuando se divide una célula eucariota. Diversas sustancias derivadas de las plantas, que se utilizan como antineoplásicos, alteran este proceso modificando el equilibrio entre las formas polimerizada y despolimerizada de los microtúbulos, con la consiguiente citotoxicidad.

A. Vincristina y vinblastina

La *vincristina* (*VX*) y la *vinblastina* (*VBL*) son compuestos relacionados estructuralmente entre sí que derivan de la planta *Vinca per vinca* (*Vinca rosea*) y se conocen como alcaloides de la vinca. Un nuevo agente, estructuralmente afín (y menos tóxico), es la *vinorelbina* (*VRB*). Aunque los alcaloides de la vinca presentan una gran similitud estructural entre ellos, sus indicaciones terapéuticas son diferentes. Generalmente se administran en combinación con otros fármacos. La *VX* se utiliza en la leucemia linfoide aguda infantil, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing de los tejidos blandos, linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos y algunas otras neoplasias rápidamente proliferantes. [Nota: la *VX* es la «O», de Oncovin®, en la pauta POMP para la leucemia y en la pauta MOPP para el linfoma de Hodgkin. Dado que su capacidad supresora sobre la médula ósea es relativamente más leve, la *VX* se utiliza en otros protocolos.] La *VBL* se administra con *bleomicina* y *cisplatino* para el carcinoma testicular metastásico. También se usa en el tratamiento de los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos sistémicos. La *VRB* es benefica en el cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas, ya sea aisladamente o con *cisplatino.*

1. **Mecanismo de acción:** La *VX* y la *VBL* son específicas del ciclo celular y de la fase de éste, ya que ambas bloquean la mitosis en la metafase (fase M). Su unión a la proteína microtubular, la tubulina, es dependiente de GTP y bloquea la capacidad de la tubulina para polimerizarse y formar microtúbulos. En cambio, se forman agregados paracristalinos que están constituidos por dímeros de tubulina y el fármaco alcaloide. El huso disfuncional resultante, bloqueado en la metafase, impide la separación cromosómica y la proliferación celular (fig. 39.26).

2. **Resistencia:** Se ha visto que las células resistentes presentan un mayor flujo de salida de *VX, VBL* y *VRB*, por vía de la glucoproteína P, en la membrana celular. Las alteraciones estructurales de la tubulina pueden afectar también a la unión de los alcaloides de la vinca.

3. **Farmacocinética:** La inyección i.v. de estos fármacos provoca rápidos efectos citotóxicos y destrucción celular. Esto puede ocasionar hiperuricemia por oxidación de las purinas que se liberan de las moléculas del ADN fragmentado, y producción de ácido úrico. La hiperuricemia mejora al administrar *alopurinol*, que es inhibidor de la xantina oxidasa. Los alcaloides de la vinca se concentran y metabolizan en el hígado por la vía del citocromo P450. Se excretan a través de la bilis en las heces. Deben modificarse las dosis en los pacientes con trastornos funcionales hepáticos u obstrucción biliar.

4. **Efectos adversos:** La *VX* y la *VBL* presentan algunas acciones tóxicas comunes, como flebitis o celulitis si se extravasan durante la inyección, náuseas, vómitos, diarrea y alopecia. Sin embargo, los efectos adversos de ambos fármacos no son idénticos. La *VBL* es un mielodepresor más potente que la *VX*, mientras que la neuropatía periférica (parestesias, arreflexia, pie equino, ataxia) se asocia con la *VX*. El estreñimiento es más frecuente con la *VX*, que puede producir también una secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los anticonvulsivos *fenitoína*, *fenobarbital* y *carbamazepina* pueden acelerar el metabolismo de la *VX*, mientras que los antimicóticos azólicos pueden enlentecerlo. La granulocitopenia es el efecto limitante de la dosis de *VRB.*

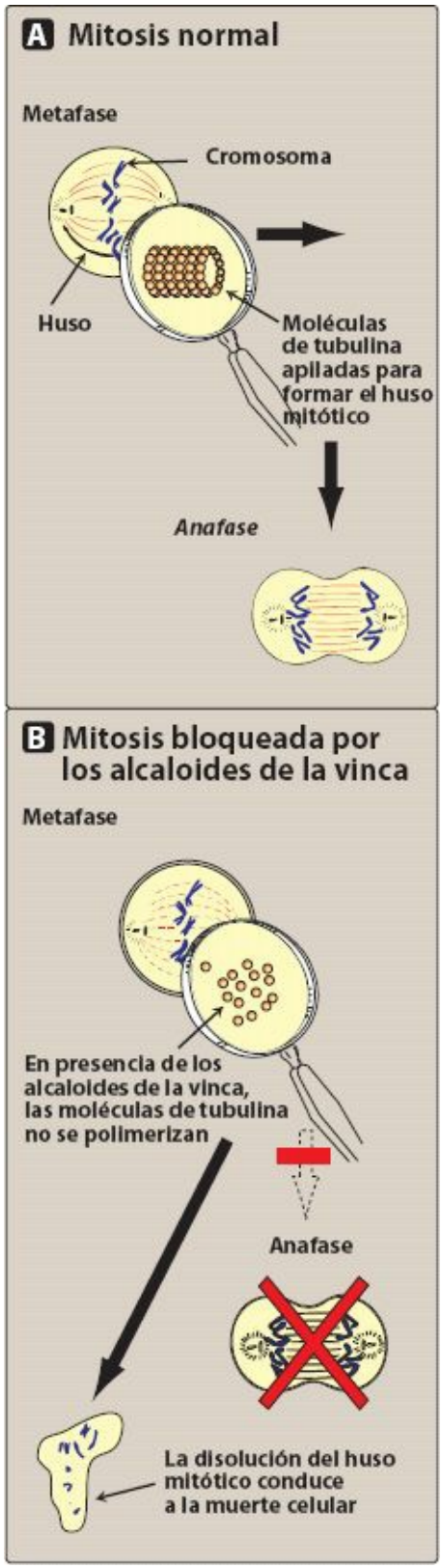


Figure 39.26
Mecanismo de acción de los inhibidores de los microtúbulos.

B. Paclitaxel y docetaxel

El *paclitaxel* es el primer miembro de la familia de los taxanos que se utilizó en la quimioterapia antineoplásica. Actualmente se dispone de un *paclitaxel* semisintético por modificación química de un precursor que se localiza en las acículas de unas especies de tejos del Pacífico. La sustitución de una cadena lateral ha dado lugar al *docetaxel*, más potente que el anterior. El *paclitaxel* es activo contra el cáncer de ovario avanzado y el cáncer de mama metastásico. Se han obtenido resultados

favorables en el cáncer de pulmón de células no pequeñas cuando se administra con *cisplatino.* En estos procesos, el *docetaxel* logra unos excelentes beneficios, con menos efectos adversos.

1. **Mecanismo de acción:** Ambos fármacos son activos en la fase G_2/M del ciclo celular. Se unen reversiblemente a la subunidad β-tubulina pero, a diferencia de los alcaloides de la vinca, promueven la polimerización y estabilidad del polímero, en lugar de desorganizarlo (fig. 39.27), modificando así el proceso de despolimerización-polimerización en el sentido de la acumulación de microtúbulos. Los microtúbulos formados, muy estables, son afuncionales, y no se produce la disgregación de los cromosomas, y asi la muerte celular.

2. **Resistencia:** Al igual que los alcaloides de la vinca, la resistencia se ha asociado con la presencia de una glucoproteína P amplificada, o con una mutación en la estructura de la tubulina.

3. **Farmacocinética:** Ambos fármacos se administran por infusión i.v. y poseen una farmacocinética similar. Presentan un gran volumen de distribución, pero no penetran en el SNC. El metabolismo hepático por el sistema del citocromo P450 y la excreción biliar son responsables de su eliminación por las heces. No es necesario modificar las dosis en caso de insuficiencia renal, pero sí deben reducirse en los pacientes con disfunción hepática.

4. **Efectos adversos:** La toxicidad limitante de las dosis de *paclitaxel* y *docetaxel* es la neutrocitopenia. [Nota: los pacientes con unas cifras de neutrófilos inferiores a 1.500/mm^3 no deben recibir estos fármacos.] El tratamiento con el factor estimulante de las colonias de granulocitos (filgrastim) puede corregir la neutrocitopenia y evitar los problemas asociados con este proceso. La neuropatía periférica puede aparecer con cualquiera de los dos fármacos. A veces, con el *paclitaxel* se observa bradicardia, asintomática y transitoria, y con el *docetaxel*, retención hídrica. Este último está contraindicado en los pacientes cardiópatas. Se produce alopecia, pero los vómitos y la diarrea no son frecuentes. Debido a la aparición de graves reacciones de hipersensibilidad (con disnea, urticaria e hipotensión), antes del tratamiento con *paclitaxel* se puede administrar *dexametasona*, *difenhidramina* y un antagonista H_2.)

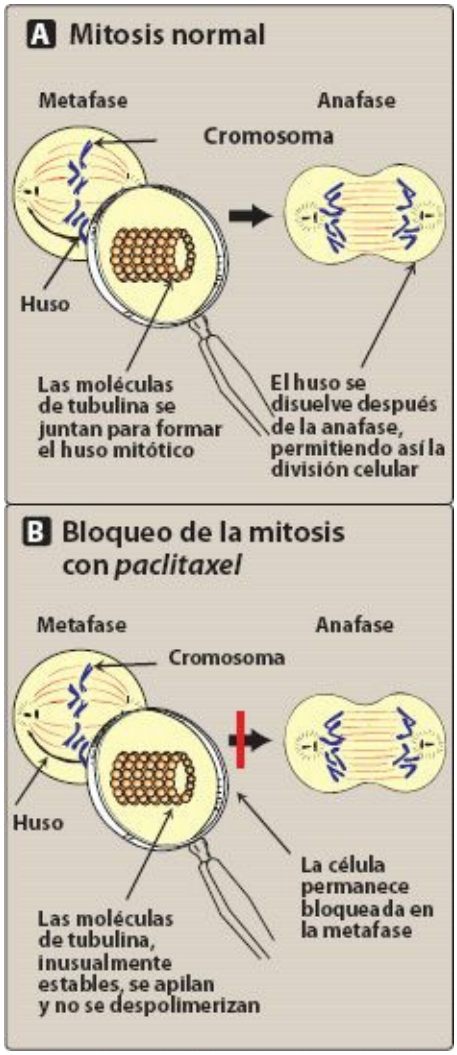


Figure 39.27
El *paclitaxel* estabiliza los microtúbulos y los convierte en afuncionales.

VII. HORMONAS ESTEROIDEAS Y SUS ANTAGONISTAS

Los tumores que son sensibles a los esteroides pueden: *1*) responder a las hormonas, en cuyo caso el tumor regresa después del tratamiento con una determinada hormona; *2*) depender de las hormonas, y en este caso la eliminación de un estímulo hormonal causa la regresión del tumor, o *3*) ambos. El tratamiento hormonal de los tumores que responden a las hormonas suele ser sólo paliativo, excepto en el caso del efecto citotóxico de los glucocorticoides a dosis altas (p. ej., *prednisona*) sobre los linfomas. La eliminación del estímulo hormonal en los tumores dependientes de hormonas puede lograrse con la cirugía (p. ej., la orquidectomía en los pacientes con cáncer de próstata avanzado) o con fármacos (p. ej., en el cáncer de mama, en que se utiliza el tratamiento con el antiestrógeno *tamoxifeno* para prevenir la estimulación estrógena de las células cancerosas mamarias). Para que una hor-mona esteroide influya en una célula, ésta debe poseer receptores intracelulares (citosólicos) que sean específicos para dicha hormona (fig. 39.28A).

A. Prednisona

L a *prednisona* es un potente corticoesteroide antiinflamatorio sintético con menos actividad mineralocorticoide que el *cortisol*. La aplicación de este compuesto en el tratamiento de linfomas surgió al observar que los pacientes con síndrome de Cushing, que se asocia con hipersecreción de cortisol, presentan linfocitopenia y disminución de la masa linfoide. [Nota: a dosis altas, el *cortisol* es también linfocitolítico y ocasiona hiperuricemia por la desintegración de los linfocitos.] La

prednisona se emplea principal-mente para inducir la remisión en los pacientes con leucemia linfoide aguda y para el tratamiento de los linfomas de Hodgkin y no hodgkin.

1. **Mecanismo de acción:** La *prednisona* por sí misma es inactiva. Para que sea activa se ha de reducir a *prednisolona,* por la acción de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Este esteroide se une luego a un receptor que desencadena la producción de proteínas específicas (v. fig. 39.28A).

2. **Resistencia:** La resistencia se asocia con una ausencia de la proteína receptora o con una mutación que disminuya la afinidad del receptor por la hormona. En algunas células resistentes se forma un complejo receptor-hormona y en cambio resulta afectado, aparentemente, un estadio de la expresión del gen.

3. **Farmacocinética:** La *prednisona* se absorbe fácilmente por v.o. Al igual que otros glucocorticoides, está unida a la albúmina y a la transcortina plasmáticas. En el hígado experimenta una 11-β-hidroxilación a *prednisolona*, que es el fármaco activo, se glucuroniza y se elimina por la orina junto con el compuesto original.

4. **Efectos adversos:** La *prednisona* presenta muchos de los efectos adversos que se asocian con los glucocorticoides. Puede predisponer a infecciones (por su acción inmunodepresora), úlceras y pancreatitis. Otros efectos consisten en hiperglucemia, formación de cataratas, glaucoma, osteoporosis y cambios en el estado de ánimo (euforia o psicosis).

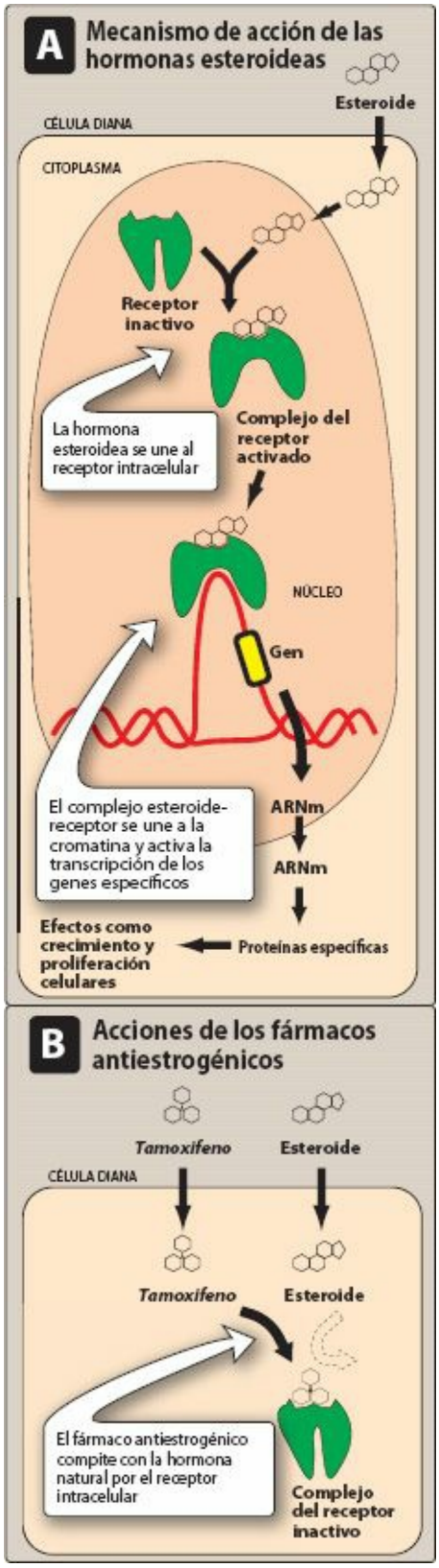


Figure 39.28
Acción de las hormonas esteroideas y de los antiestrogénicos.

B. Tamoxifeno

E l *tamoxifeno* es un antagonista de los estrógenos. Presenta una relación estructural con el estrógeno sintético *dietilestilbestrol* y se emplea en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. El *tamoxifeno* tiene una débil actividad estrogénica y se clasifica como un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM). Otro SERM que se ha autorizado para el cáncer de mama avanzado en las mujeres posmenopáusicas es el *toremifeno*.

También se usa profilácticamente para disminuir la presentación del cáncer de mama en las mujeres con alto riesgo. Sin embargo, el *tamoxifeno* sólo está autorizado actual-mente para un período de administración de 5 años, ya que sus propiedades estrogénicas pueden tener posibles efectos estimulantes de lesiones premalignas.

1. **Mecanismo de acción:** El *tamoxifeno* se une al receptor de estrógenos, pero el complejo no es productivo para la transcripción. Es decir, el complejo no induce los genes que responden a los estrógenos y no se origina síntesis de ARN (fig. 39.28B). El resultado es el déficit (por regulación a la baja) de los receptores estrogénicos, y la supresión de los efectos promotores del crecimiento de la hormona natural y de otros factores de crecimiento. [Nota: los estrógenos compiten con el *tamoxifeno*. En las mujeres premenopáusicas se utiliza el fármaco con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), como la *leuprorelina*, que reduce los niveles de estrógenos.] La acción del *tamoxifeno* no guarda relación con ninguna fase del ciclo celular.

2. **Resistencia:** La resistencia se asocia con una menor afinidad por el receptor, o con la presencia de un receptor disfuncional.

3. **Farmacocinética:** El *tamoxifeno* es eficaz por v.o. Se metaboliza parcialmente en el hígado. Algunos metabolitos poseen actividad antagonista; otros, en cambio, son agonistas. El fármaco sin modificar sus metabolitos se excretan principalmente por la bilis y las heces (fig. 39.29).

4. **Efectos adversos:** Los efectos adversos producidos por el *tamoxifeno* son similares a los del estrógeno natural, y consisten en crisis de sofocación, náuseas, vómitos, exantema, hemorragia vaginal y leucorrea (por una ligera actividad estrogénica del fármaco y algunos metabolitos). Puede aparecer hipercalcemia, que obliga a suspender el tratamiento. El *tamoxifeno* también puede incrementar los dolores si el tumor ha metastatizado al hueso. El fármaco tiene el potencial de originar un cáncer de endometrio. Otras acciones tóxicas son tromboembolias y alteraciones visuales. [Nota: los inhibidores de la aromatasa están ganando adeptos para el tratamiento del cáncer de mama por su perfil más favorable de efectos adversos.]



Figure 39.29
Administración y destino del *tamoxifeno*.

C. Inhibidores de la aromatasa

La reacción de la aromatasa es responsable de la síntesis extrasuprarrenal de estrógenos a partir de la androstenediona, que tiene lugar en el hígado, grasa, músculo, piel y tejido mamario, incluidos los procesos malignos de mama. La aromatización periférica es una importante fuente de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas. Los inhibidores de la aromatasa disminuyen la producción de

estrógenos en estas mujeres.

1. Aminoglutetimida: La aminoglutetimida fue el primer inhibidor de la aromatasa que se identificó para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en las mujeres posmenopáusicas. Se observó que el fármaco inhibía la síntesis suprarrenal de pregnenolona (un precursor de los estrógenos) a partir del colesterol, así como la síntesis extrasuprarrenal. Dado que la *aminoglutetimida* también inhibe la síntesis de hidrocortisona, que provoca un aumento compensador en la secreción de hormona adrenocorticotropa, suficiente para vencer el bloqueo suprarrenal, el fármaco suele administrarse junto con *hidrocortisona.* Debido a sus propiedades no selectivas y a sus efectos adversos, así como a la necesidad de administrar concomitantemente *hidrocortisona* (*cortisol*), se han desarrollado nuevos inhibidores de la aromatasa (descritos a continuación).

2. Anastrozol y letrozol: Los imidazoles inhibidores de la aromatasa, como *anastrozol* y *letrozol*, no son esteroides. Han ganado adeptos para el tratamiento del cáncer de mama, debido a que: *1*) son más potentes (inhiben la aromatización en más de un 96%, en comparación con menos del 90% con l a *aminoglutetimida*) ; *2*) son más selectivos que la *aminoglutetimida*; *3*) no es necesario suplementarlos con hidrocrotisona; *4*) no predisponen al cáncer endometrial, y *5*) no tienen los efectos adversos androgénicos que se dan con los esteroides inhibidores de la aromatasa. Aunque en Estados Unidos se considera que *anastrazol* y *letrozol* son fármacos de segunda línea, después del *tamoxifeno*, para el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas, en otros países se han convertido en fármacos de primera línea para el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Son activos por v.o. y suprimen casi totalmente la síntesis de estrógenos. Se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático.

3. Exemestano: Es un esteroide que causa una inhibición irreversible de la aromatasa, se absorbe bien por v.o. y se distribuye ampliamente por el organismo. Aunque el metabolismo hepático se realiza mediante la isoenzima CYP3A4, hasta el momento actual no se han descrito inter-acciones farmacológicas. Como los metabolitos se excretan por la orina, hay que ajustar las dosis en la insuficiencia renal. Los principales efectos tóxicos son náuseas, astenia y crisis de sofocación. También produce acné y cambios en el cabello.

D. Progestágenos

El *acetato de megestrol* fue el progestágeno más ampliamente utilizado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico que responde a las hormonas y de las neoplasias endometriales. Es eficaz por v.o. En los ensayos clínicos es el fármaco de referencia para compararlo con otros fármacos, pero los inhibidores de la aromatasa lo están desplazando a nivel terapéutico.

E. Leuprorelina y goserelina

El hipotálamo secreta normalmente la gonadoliberina, que estimula el lóbulo anterior de la hipófisis para que secrete las gonadotropinas: lutropina (LH, el estímulo primario para la secreción de testosterona en el testículo) y foliberina (FSH, que estimula la secreción de estrógenos). Los nonapéptidos sintéticos *leuprorelina* y *goserelina* son análogos del GnRH. En su calidad de agonistas del GnRH, ocupan su receptor en la hipófisis, y esto conduce a la desensibilización de éste y, por lo tanto, a la inhibición de la liberación de FSH y LH. Así pues, disminuye la síntesis de andrógenos y estrógenos (fig. 39.30). En el cáncer de próstata, la respuesta a la *leuprorelina* equivale a la orquidectomía (extirpación quirúrgica de uno o ambos testículos), y consiste en regresión del tumor y alivio de los dolores óseos. Estos fármacos obtienen algún beneficio en las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama avanzado y han reemplazado en gran medida a los

estrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata. La *leuprorelina* está disponible: *1*) como preparado de liberación prolongada, *2*) por vía s.c., y *3*) como inyección de depósito i.m. para tratar el carcinoma metastásico de próstata. El *acetato de goserelina* se implanta intramuscular-mente. Inicialmente pueden aumentar los niveles de andrógenos, pero luego caen a niveles de castración. Los efectos adversos de estos fármacos, como impotencia, crisis de sofocación y reagudización tumoral, son mínimos en comparación con los ocasionados por el tratamiento estrogénico.

F. Estrógenos

Los estrógenos, como el *etinilestradiol* o el *dietilestilbestrol*, se han utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata, si bien han quedado en gran parte reemplazados por los análogos de GnRH, que no tienen tantos efectos adversos. Los estrógenos inhiben el crecimiento del tejido prostático por bloqueo de la producción de LH, y esto reduce la síntesis de andrógenos en el testículo. Por lo tanto, se ven afectados los tumores dependientes de andrógenos. El tratamiento con estrógenos puede producir complicaciones graves, como tromboembolias, infarto de miocardio, ictus e hipercalcemia. Los hombres que reciben estrógenos pueden presentar ginecomastia e impotencia.

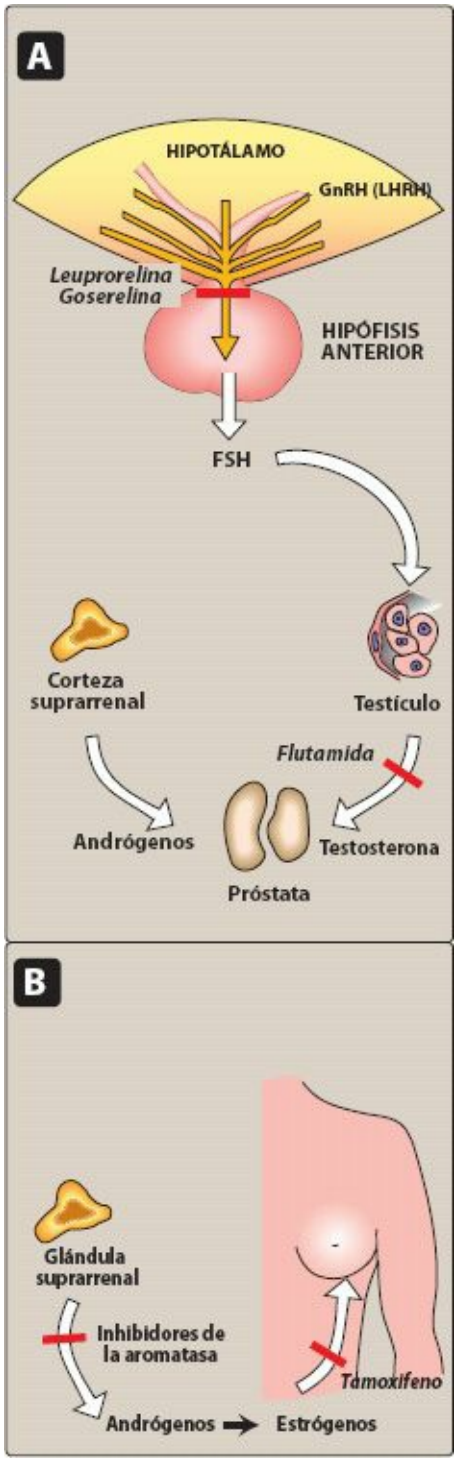


Figure 39.30
Efectos de algunos antineoplásicos sobre el sistema endocrino. **A.** En el tratamiento del cáncer de próstata. **B.** En el tratamiento del cáncer de mama postmenopáusico. FSH, foliberina; GnRH (LHRH), gonadoliberina (hormona liberadora de hormona luteinizante).

G. Flutamida, nilutamida y bicalutamida

Flutamida, *nilutamida* y *bicalutamida* son antiandrogénicos no esteroides sintéticos utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata. Compiten con la hormona natural por la unión al receptor androgénico, e impiden su translocación al núcleo (v. fig. 39.30). La *flutamida* se metaboliza a un derivado hidroxi activo que se une al receptor androgénico. La *flutamida* bloquea los efectos inhibidores de la testosterona sobre la secreción de gonadotropina, y aumenta las concentraciones séricas de LH y testosterona. Consecuentemente, siempre se administra en combinación con *leuprorelina* o *goserelina*, que pueden desensibilizar el eje hipotálamo-hipofisario. Estos

antiandrogénicos se administran por v.o. [Nota: la *flutamida* requiere la administración tres veces al día; los demás, una vez al día.] Estos fármacos se eliminan por vía renal. Los efectos adversos consisten en ginecomastia y trastornos digestivos; la *flutamida* puede ocasionar insuficiencia hepática. La *nilutamida* puede producir trastornos visuales.

VIII. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los anticuerpos monoclonales se han convertido en un área activa para el desarrollo de fármacos contra el cáncer y otros procesos no neoplásicos, debido a que van dirigidos a objetivos específicos y a menudo se asocian a menos efectos adversos. Se crean a partir de linfocitos B (de ratones o hámsters inmunizados) fusionados con células tumorales de linfocitos B «inmortales». Las células híbridas resultantes pueden clonarse individualmente, y cada clon produce anticuerpos dirigidos contra un solo tipo de antígeno. La tecnología recombinante ha conducido a la creación de anticuerpos «humanizados» que evitan los problemas inmunológicos que antes se producían al administrar anticuerpos murinos. Actualmente se dispone en Estados Unidos de varios anticuerpos monoclonales para el tratamiento del cáncer. *Trastuzumab*, *rituximab*, *bevacizumab* y *cetuximab* se describen a continuación. Existen otros, a saber: *gemtuzumab ozogamicina,* que es un anticuerpo monoclonal conjugado con la toxina de una planta que se une a CD33, un receptor de la superficie celular que está presente en las células leucémicas del 80% de los pacientes con leucemia mieloide aguda; *alemtuzumab,* que es eficaz en el tratamiento de la leucemia linfoide de células B crónica que no responde a otros fármacos; y *tositumomab*-I^{131}, que se utiliza en las recaídas del linfoma no hodgkin.

A. Trastuzumab

En el 25 a 30% de las pacientes con cáncer de mama metastásico hay una sobreexpresión de la proteína receptora transmembrana del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). El *trastuzumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado producido mediante ADN recombinante, va dirigido específicamente hacia el dominio extracelular del receptor de crecimiento HER2 con actividad intrínseca tirosina cinasa. El fármaco, que suele combinarse con *paclitaxel*, puede causar la regresión del cáncer de mama y las metástasis en un pequeño porcentaje de estas mujeres. [Nota: al menos 50 tirosina cinasas median el crecimiento o la división celulares a través de proteínas señalizadoras de la fosforilación. Se han implicado en el desarrollo de muchas neoplasias, por un mecanismo desconocido.] El *trastuzumab* se une a los lugares HER2 en el tejido del cáncer de mama e inhibe la proliferación de las células que sobreexpresan la proteína HER2, y así se reduce el número de células en fase S.

1. **Mecanismo de acción:** Se desconoce el modo en que el anticuerpo causa su efecto antineoplásico. Se han propuesto varios mecanismos a este respecto. Por ejemplo, la regulación a la baja en la expresión del receptor HER2; la inducción de una citotoxicidad dependiente del anticuerpo; o la disminución de la angiogénesis por un efecto sobre el factor de crecimiento endotelial vascular. Se está tratando de identificar a las pacientes con tumores sensibles a este fármaco.

2. **Farmacocinética:** El *trastuzumab* se administra por vía i.v.. No atraviesa la barrera hematoencefálica.

3. **Efectos adversos:** La toxicidad más grave asociada con el *trastuzumab* es la insuficiencia cardíaca congestiva. El efecto tóxico empeora si se combina con una *antraciclina*. Hay que tener un gran cuidado cuando se administre el fármaco a pacientes con disfunción cardíaca previa. Otros efectos adversos son: fiebre y escalofríos en relación con la infusión, cefalea, mareos, náuseas, vómitos, dolores abdominales y de espalda, aunque estos efectos se toleran bien. Se recomienda tener

precaución al administrar el fármaco a pacientes hipersensibles a los componentes de las proteínas celulares del ovario del hámster chino (CHO) o al alcohol benzílico (en cuyo caso se utilizará agua estéril en lugar de la solución bacteriostática proporcionada para preparar la inyección).

B. Rituximab

El *rituximab* fue el primer anticuerpo monoclonal que se autorizó para el tratamiento del cáncer. Es un anticuerpo monoclonal híbrido que se obtiene por ingeniería genética, dirigido contra el antígeno CD20 que está presente en la superficie de los linfocitos B normales o malignos. El CD20 desempeña un papel en el proceso de activación del inicio y la diferenciación del ciclo celular. El antígeno CD20 se expresa en casi todas las células B de los linfomas no hodgkinianos, pero no en otras células de la médula ósea. El *rituximab* es eficaz en el tratamiento del linfoma postrasplante y la leucemia linfoide crónica.

1. **Mecanismo de acción:** El dominio Fab del *rituximab* se une al antígeno CD20 sobre los linfocitos B, y su dominio Fc recluta funciones inmunitarias efectoras e induce el complemento y la citotoxicidad de las células B, mediada por las células y dependiente del anticuerpo. El anticuerpo suele utilizarse combinado con otros antineoplásicos, como *ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina* (Oncovin®) y *prednisona* (CHOP).

2. **Farmacocinética:** El *rituximab* se administra mediante infusión i.v. y ocasiona una rápida disminución de las células B (normales y malignas). No se ha descrito cuál es el destino del anticuerpo.

3. **Efectos adversos:** Se han producido reacciones adversas letales. Es importante que la infusión sea lenta. Puede aparecer hipotensión, broncoespasmo y angioedema. En la primera infusión es frecuente que aparezcan escalofríos y fiebre, sobre todo en los pacientes con altos niveles circulantes de células neoplásicas, debido a la rápida activación del complemento por la liberación del factor de necrosis tumoral αy de interleucinas. El tratamiento previo con *difenhidramina, paracetamol* y broncodilatadores puede mejorar estos problemas. También pueden aparecer arritmias cardíacas. Se ha descrito el síndrome de lisis tumoral en el plazo de 24 h desde la primera dosis de *rituximab.* Consiste en insuficiencia renal aguda, que puede requerir diálisis, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia (un contenido anormalmente elevado de fosfatasa alcalina en la sangre). En menos del 10% de los pacientes se ha descrito la aparición de leucocitopenia, trombocitopenia y neutrocitopenia.

C. Bevacizumab

El anticuerpo monoclonal *bevacizumab* es el primero de una nueva clase de fármacos antineoplásicos denominados fármacos antiangiogénesis. El *bevacizumab* está autorizado como fármaco de primera línea contra el cáncer colorrectal metastásico y se administra por infusión i.v. con *5-FU.* El fármaco se une al factor de crecimiento endotelial vascular y le impide estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos. La ausencia de vascularización impide que los tumores reciban el oxígeno y los nutrientes esenciales para su crecimiento y proliferación. Los efectos adversos más comunes de este tratamiento son hipertensión, estomatitis y diarrea. Con menos frecuencia hay hemorragias intestinales, proteinuria e insuficiencia cardíaca. Entre los efectos adversos raros se encuentran la perforación intestinal, la apertura de heridas curadas y el ictus.

D. Cetuximab

El *cetuximab* es otro anticuerpo monoclonal híbrido que se ha autorizado recientemente para el

tratamiento del cáncer colorrectal. Se cree que su efecto antineoplásico se deba a que se dirige al receptor del factor de crecimiento epidérmico en la superficie de las células cancerosas e interfiere en su crecimiento. Suele combinarse con *irinotecán*. Al igual que otros anticuerpos, se administra por vía i.v. El *cetuximab* puede producir dificultad respiratoria e hipotensión durante el primer tratamiento. Se ha descrito también una neumopatía intersticial. Otros efectos adversos consisten en exantema, fiebre, estreñimiento y dolores abdominales.

IX. OTROS QUIMIOTERAPÉUTICOS

A. Complejos de coordinación del platino

El *cisplatino* fue el primer miembro de los fármacos antineoplásicos pertenecientes a la clase de los complejos de coordinación del platino, pero debido a su intensa toxicidad se desarrolló el *carboplatino*. El mecanismo de acción de ambos fármacos es similar, pero su potencia, farmacocinética, patrones de distribución y toxicidades limitantes de la dosis son muy diferentes. El *cisplatino* presenta una citotoxicidad sinérgica con la radio-terapia y otros quimioterapéuticos. El *oxaliplatino*, un nuevo miembro de esta clase de fármacos, es un análogo en estrecha relación con el *carboplatino*. El *cisplatino* ha hallado una amplia aplicación en el tratamiento de los tumores sólidos, como el carcinoma testicular metastásico, en combinación con *VBL* y *bleomicina*; el carcinoma ovárico, en combinación con *ciclofosfamida*; o, aisladamente, en el carcinoma vesical. El *carboplatino* se emplea cuando no puede proporcionarse una hidratación enérgica al paciente, necesaria con el *cisplatino* o si existe disfunción renal o propensión a la neurotoxicidad u ototoxicidad. El *oxaliplatino* presenta una excelente actividad contra el cáncer colorrectal avanzado.

1. **Mecanismo de acción:** El mecanismo de acción de esta clase de fármacos es similar al de los alquilantes. En el plasma, medio rico en cloro, el *cisplatino* persiste como especie neutra que penetra en la célula y pierde el cloro en un medio pobre en este ion. A continuación, se une con el N^7 de la guanina en el ADN y forma enlaces cruzados dentro de las hélices y entre ellas. La lesión citotóxica resultante inbibe la replicación de ADN y la síntesis de ARN. Las porciones químicas que reemplazan al cloro en la estructura del *carboplatino* se eliminan hidrolíticamente para constituir el fármaco activo. La citotoxicidad aparece en cualquier fase del ciclo celular, pero las células son más vulnerables a las acciones de estos fármacos en las fases G_1 y S. Ambos fármacos pueden también unirse a las proteínas y a otros compuestos que contengan grupos tiol (–SH).

2. **Resistencia:** La sensibilidad a estos fármacos disminuye si las células poseen concentraciones elevadas de glutatión, o bien si aumenta su reparación del ADN, o se induce la metalotioneína (una proteína rica en grupos –SH); también se ha atribuido a una disminución de la captura en las células. La resistencia cruzada entre *cisplatino* y *carboplatino* no es invariable. Sin embargo, no se produce con el *oxaliplatino*.

3. **Farmacocinética:** Estos fármacos se administran por vía i.v. en solución salina. También pueden administrarse por vía intraperitoneal en el cáncer de ovario, o intraarterial para perfundir otros órganos. Más del 90% del *cisplatino* se une de modo covalente a las proteínas plasmáticas, pero la unión de éstas con el *carboplatino* es muy escasa. Las concentraciones más elevadas del fármaco se encuentran en el hígado, el riñón, el intestino, los testículos y el ovario, pero penetra muy poco en el SNC. La renal es la vía principal de excreción (fig. 39.31).

4. **Efectos adversos:** Se producen vómitos intensos y persistentes durante al menos 1 h tras la administración del *cisplatino*, pero pueden proseguir hasta 5 días. La premedicación con

antieméticos suele ser útil. La principal acción tóxica limitante es la nefrotoxicidad dependiente de la dosis, que afecta a los túbulos contorneados distales y a los conductos colectores. Este efecto puede mejorarse con una hidratación enérgica y una diuresis abundante. Suelen producirse simultáneamente hipomagnesemia e hipocalcemia. [Nota: es importante corregir las concentraciones de calcio antes de corregir las de magnesio.] Otras acciones tóxicas son: ototoxicidad, con pérdida auditiva para las altas frecuencias y acúfenos; ligera depresión de la médula ósea; una cierta neurotoxicidad con parestesias y pérdida de la sensibilidad propioceptiva; y reacciones de hipersensibilidad, desde exantemas cutáneos hasta anafilaxia. Los pacientes que reciben además aminoglucósidos presentan más riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. A diferencia del *cisplatino*, el *carboplatino* sólo causa ligeras náuseas y vómitos y tampoco es nefro-, neuro- u ototóxico. Su toxicidad limitante es la mielodepresión.

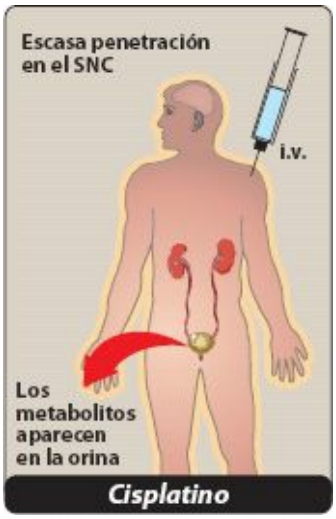


Figure 39.31
Administración y destino del *cisplatino*.

B. Irinotecán y topotecán

El *irinotecán* y el *topotecán* son derivados semisintéticos de un fármaco anterior, más tóxico, la *camptotecina*. Poseen una complicada estructura de anillos múltiples, con un anillo de lactona que es esencial para su actividad. El *topotecán* se emplea en el cáncer de ovario metastásico cuando ha fracasado el tratamiento primario, y también en el cáncer de pulmón de células pequeñas. El *irinotecán* se utiliza como fármaco de primera línea, junto con el *5-FU* y el *ácido folínico*, en el tratamiento del cáncer de colon o recto.

1. **Mecanismo de acción:** Estos fármacos son específicos de la fase S. Inhiben la topoisomerasa I, esencial para la replicación del ADN en las células humanas (fig. 39.32). A diferencia del *etopósido*, que inhibe la enzima afín topoisomerasa II (v. más adelante), el *topotecán* fue el primer inhibidor de la topoisomerasa I con utilidad clínica. El metabolito activo del *irinotecán*, SN-38, se forma por escisión (mediada por la carboxilesterasa) del enlace carbamato entre la porción camptotecina y la cadena lateral dipiperidina. Dicho metabolito es unas 1.000 veces más potente que el *irinotecán* como inhibidor de la topoisomerasa I. Las topoisomerasas alivian la tensión de torsión del ADN produciendo roturas reversibles en una sola hélice. El *topotecán* o SN-38 impide la reparación de las roturas en una hélice uniéndose con el complejo enzima-ADN.

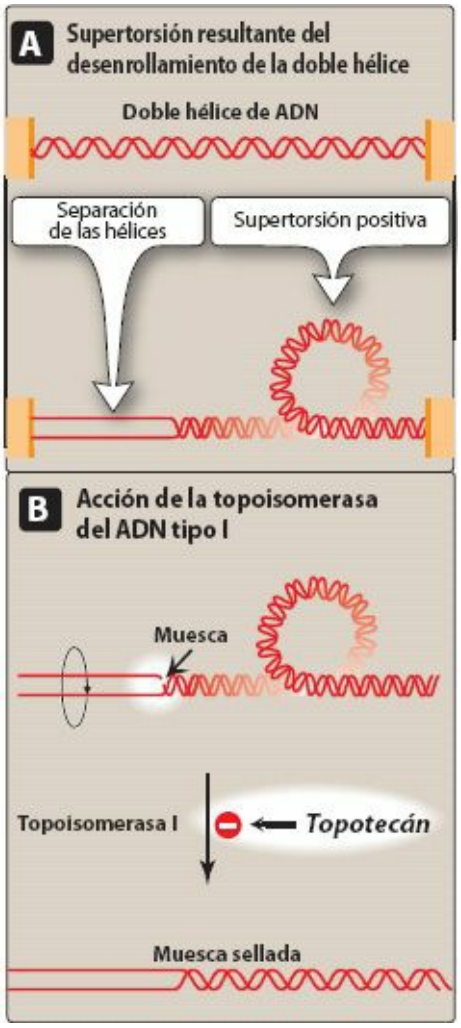


Figure 39.32
Accióon de las topoisomerasas del ADN tipo I.

2. **Resistencia:** Diversos mecanismos pueden explicar la resistencia. Entre ellos, la capacidad de transportar los fármacos fuera de la célula, la menor capacidad para convertir el *irinotecán* en el metabolito activo SN-38, o una regulación a la baja o mutación en la topoisomerasa I.
3. **Farmacocinética:** El *topotecán* y el *irinotecán* se infunden por vía i.v. La hidrólisis del anillo lactona destruye la actividad de estos fármacos. Ambos fármacos y sus metabolitos se eliminan por la orina, y hay que modificar las dosis en los pacientes con la función renal alterada.
4. **Efectos adversos:** La depresión de la médula ósea, particularmente la neutrocitopenia, es la toxicidad limitante para el *topotecán*. Hay que practicar hemogramas con frecuencia en los pacientes que reciben este fármaco. [Nota: el *topotecán* no debe utilizarse si las cifras basales de neutrófilos son inferiores a 1.500/mm^3, pues podrían producirse infecciones potencialmente letales.] También pueden aparecer otras complicaciones hematológicas, como trombocitopenia y anemia. Los efectos no hematológicos consisten en diarrea, náuseas, vómitos, alopecia y cefaleas. La mielodepresión también se observa con *irinotecán*; este fármaco puede producir tardíamente una diarrea grave que se ha de tratar con *loperamida.*

C. Etopósido

E l *etopósido* y su análogo *tenipósido* son derivados semisintéticos del alcaloide vegetal podofilotoxina. Bloquean la división celular en la última fase S a G_2 del ciclo celular. Su objetivo principal es la topoisomerasa II. La unión de estos fármacos al complejo enzima-ADN permite la

persistencia de la forma transitoria escindible del complejo que, por lo tanto, se vuelve susceptible a las roturas irreversibles de la doble hélice (fig. 39.33). La resistencia a los inhibidores de la topoisomerasa se produce por la presencia de la glucoproteína P (resistencia a múltiples fármacos), o bien por mutación de la enzima. El *etopósido* encuentra su principal aplicación clínica en el tratamiento del carcinoma pulmonar microcelular (células en avena) y, combinado con *bleomicina* y *cisplatino*, en el cáncer testicular. El *tenipósido* se utiliza como agente de segunda línea en el tratamiento de la leucemia linfoide aguda. El *etopósido* puede administrarse por vía i.v. o v.o., mientras que el *tenipósido* sólo se utiliza por vía i.v. Ambos se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas y se distribuyen por todo el organismo, aunque penetran escasamente en el LCR. A pesar de ello, el *tenipósido* es eficaz contra los gliomas y neuroblastomas. Los metabolitos se convierten en conjugados glucurónidos y sulfatos y se eliminan por la orina. Los fármacos que inducen el sistema del citocromo P450 aceleran la metabolización del *tenipósido*. La mielodepresión (principalmente leucocitopenia) limitante de las dosis es la principal toxicidad de ambos fármacos. Puede aparecer una leucemia en los pacientes que habían recibido tratamiento con *etopósido*. Otras acciones tóxicas consisten en alopecia, reacciones anafilácticas, náuseas y vómitos.

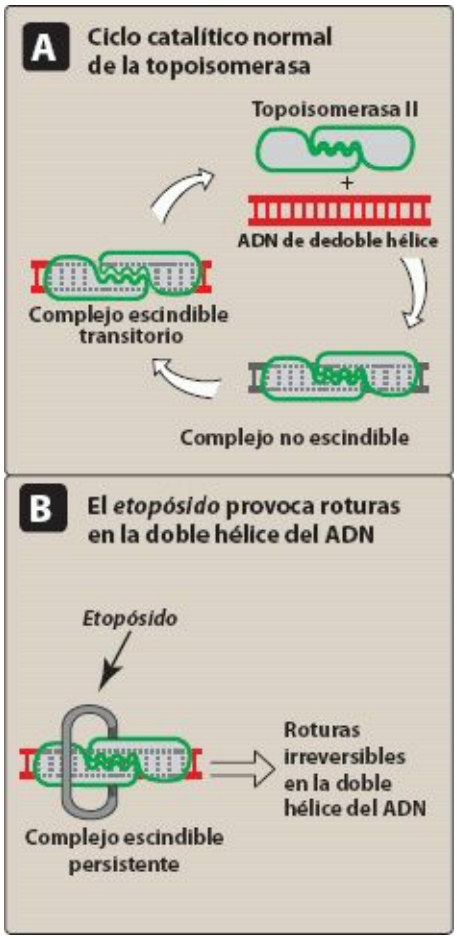


Figure 39.33
Mecanismo de acción del *etopósido*.

D. Imatinib

El *mesilato de imatinib* se utiliza en las crisis blásticas de la leucemia mieloide crónica, así como en los tumores GI de tipo estromatoso. Actúa como inhibidor de la transducción de la señal, y se utiliza específicamente para inhibir la actividad de la tirosina cinasa tumoral. En las células leucémicas de casi todos los pacientes con leucemia mieloide crónica existe una BCRABL cinasa

disregulada. En el caso del tumor GI estromatoso, la expresión no regulada de la tirosina cinasa se asocia con un factor de crecimiento. La capacidad del *imatinib* para ocupar la «bolsa de la cinasa» evita la fosforilación de la tirosina sobre la molécula del sustrato y, por lo tanto, inhibe los pasos subsiguientes que conducen a la proliferación celular. El *imatinib* posee la ventaja sobre el *interferón* α de que puede administrarse por v.o. También se obtiene una respuesta hematológica más rápida que con el *interferón* α + *citarabina*. Los estudios sobre líneas celulares indican que la resistencia puede ser consecuencia de la amplificación del gen BCR-ABL y/o de un aumento del flujo de salida debido a un aumento de la proteína de resistencia a múltiples fármacos. El fármaco se absorbe muy bien por v.o. Es metabolizado por el sistema del citocromo P450 para formar varios compuestos, de los cuales el derivado N-desmetil es activo. La excreción se realiza principalmente por las heces. Los efectos adversos consisten en retención hídrica y edemas, hepatotoxicidad, trombocitopenia o neutrocitopenia, náuseas y vómitos.

E. Gefitinib

Va dirigido hacia el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Está autorizado para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas que no responde a otros tratamientos, y es eficaz en el 10 a 20% de los casos. El *gefitinib* se utiliza como agente único. Se absorbe tras la administración oral y experimenta un amplio metabolismo en el hígado por la enzima CYP3A4 del citocromo P450. Se han identificado al menos cinco metabolitos, sólo uno tiene actividad antitumoral. La vía principal de excreción del fármaco y sus metabolitos es por las heces. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas y exantemas de tipo acné. Un efecto secundario raro, pero potencialmente letal, es la neumopatía intersticial, que se presenta con disnea y tos.

F. Procarbazina

La *procarbazina* se emplea en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y otros cánceres. Después de la administración oral o parenteral, se equilibra rápidamente entre el plasma y el LCR. La acción citotóxica de la *procarbazina* requiere que ésta experimente una serie de reacciones oxidativas, con inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Los meta-bolitos y el fármaco original se eliminan por la orina. La depresión de la médula ósea es el principal efecto tóxico; es frecuente que haya náuseas, vómitos y diarrea. El fármaco también es neurotóxico y produce síntomas que oscilan desde somnolencia hasta alucinaciones y parestesias. Como inhibe la monoaminooxidasa, advierte a los pacientes para que eviten los alimentos con tiramina. La ingestión de alcohol provoca una reacción de tipo disulfiram. La *procarbazina* es mutágena y teratógena. Puede aparecer una leucemia no linfoide en los pacientes que han recibido este fármaco.

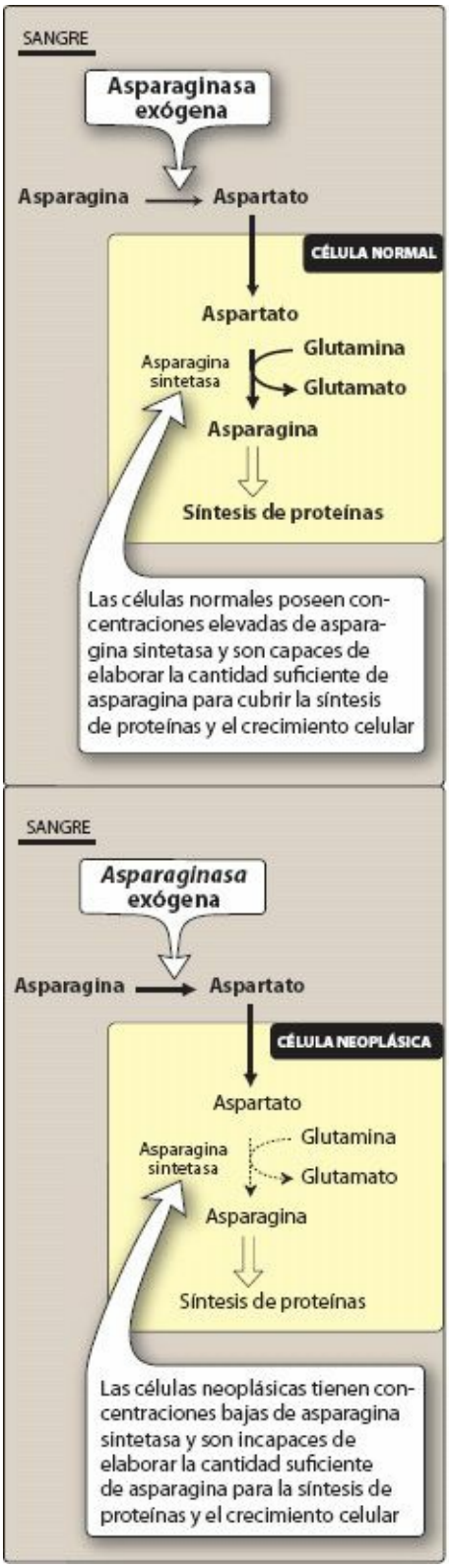


Figure 39.34
Actividad de la asparagina sintetasa en las células normales y neoplásicas.

G. L-asparaginasa

La *L-asparaginasa* cataliza la desaminación de la asparagina a ácido aspártico y amoníaco. La forma de la enzima que se utiliza terapéuticamente deriva de las bacterias. La *L-asparaginasa* se emplea para el tratamiento de la leucemia linfoide aguda infantil, en combinación con *VX* y *prednisona*. Su mecanismo de acción se basa en el hecho de que algunas células neoplásicas requieren una fuente externa de asparagina, por su capacidad limitada para sintetizar cantidades suficientes de este aminoácido para apoyar su crecimiento y función. La *L-asparaginasa* hidroliza

la asparagina sanguínea y priva a las células tumorales de este aminoácido, necesario para la síntesis de proteínas (fig. 39.34). La resistencia al fármaco se debe a que las células tumorales tienen una mayor capacidad para sintetizar la asparagina. La enzima debe administrarse por vía i.v. o i.m., pues se destruye por la acción de las enzimas gástricas. Las acciones tóxicas incluyen una gama de reacciones de hipersensibilidad (al ser una proteína extraña), así como descenso de los factores de coagulación, trastornos hepáticos, pancreatitis, convulsiones y coma por hiperamoniemia.

H. Interferones

Los interferones humanos se han dividido en tres tipos: α, β y γ, según su antigenicidad. Los interferones αson principalmente leucocitarios, mientras que los interferones β y γ se producen en los fibroblastos hísticos y en los linfocitos T, respectivamente. Las técnicas del ADN recombinante en las bacterias han hecho posible elaborar grandes cantidades de interferones puros, incluidas dos especies designadas como *interferón α2a* y *-2b*, que se emplean en el tratamiento de procesos neoplásicos. El *interferón α-2ª* está aprobado actualmente para el tratamiento de la tricoleucemia, la leucemia mieloide crónica y el sarcoma de Kaposi relacionado con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El *interferón α-2b* está autorizado para el tratamiento de la tricoleucemia, el melanoma, el sarcoma de Kaposi en relación con el sida, y el linfoma folicular.

1. **Mecanismo de acción.** Los interferones que secretan las células productoras interactúan con los receptores superficiales de otras células sobre las que actúan. Los interferones unidos no se internalizan ni se degradan. Los interferones αy β compiten entre sí por la unión y, presumiblemente, se unen al mismo receptor o a otro muy próximo; los interferones γ se unen a receptores diferentes. Como consecuencia de la unión del interferón tienen lugar una serie de complejas reacciones intracelulares, como la síntesis de enzimas, el cese de la proliferación celular, la activación de los macrófagos y el aumento de la citotoxicidad de los linfocitos. Se desconoce cuál es el mecanismo exacto de la citotoxicidad de los interferones.

2. **Farmacocinética.** Los interferones se absorben bien tras la inyección i.m. o s.c.. Se dispone también de una forma i.v. de *interferón α-2b*. Los interferones experimentan filtración glomerular y se degradan durante la reabsorción, pero su metabolización hepática es mínima.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

39.1 Un paciente con cáncer de colon se está tratando con 5-FU y ácido folínico (tetrahidrofolato de N^5,N^{10}-metileno). El motivo de administrar la coenzima se basa en que es esencial para

A. la conversión de 5-FU en ácido fluorodesoxiuridílico (FdUMP).

B. la protección contra la anemia causada por el tratamiento con 5-FU.

C. la inhibición de la timidilato sintetasa por FdUMP.

D. la prolongación del efecto antitumoral del 5-FU.

Respuesta correcta = C. La timidilato sintetasa forma un complejo ternario con la timidina y el ácido tetrahidrofólico N^5,N^{10}-metileno. La coenzima es necesaria para que el 5-FU sea eficaz, aunque en forma del metabolito mononucleótido (FdUMP). No desempeña ningún papel en la conversión de 5-FU en FdUMP. El 5-FU no causa anemia megaloblástica. La coenzima no influye en la farmacocinética de 5-FU. La coenzima forma un complejo ternario y produce un efecto antipirimidínico.

39.2 Aparece neutrocitopenia en un paciente sometido a quimioterapia antineoplásica. ¿Cuál es el fármaco que aceleraría la recuperación de la cifra de neutrófilos?

A. Ácido folínico.
B. Filgrastim.
C. Prednisona.
D. Vitamina B^{12}.
E. Dacarbazina.

Respuesta correcta = B. El filgrastim es un factor estimulador de las colonias de granulocitos humanos que puede actuar sobre las células hematopoyéticas para estimular su proliferación. Regula la producción de neutrófilos en la médula ósea y, por lo tanto, es eficaz para corregir la neutrocitopenia en los pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer. El ácido folínico (derivado N^5,N^{10} del ácido tetrahidrofólico) y la vitamina B^{12}, aunque son eficaces en el tratamiento de las anemias, no aumentan las cifras de neutrófilos. El glucocorticoide prednisona también es ineficaz a este respecto.

39.3 La hidratación y/o la diuresis pueden evitar la toxicidad renal asociada con el/la

A. cisplatino.
B. clorambucilo.
C. tamoxifeno.
D. gemcitabina.
E. Metotrexato.

Respuesta correcta = A. En la lista anterior, sólo el cisplatino causa toxicidad renal.

39.4 Un paciente se está tratando con alopurinol para controlar la hiperuricemia resultante de la quimioterapia. ¿Cuál es el fármaco cuyas dosis deberían reducirse para evitar la toxicidad?

A. 5-FU.
B. 6-MP.
C. 6-TG.
D. Fludarabina.
E. Citarabina.

Respuesta correcta = B. La mercaptopurina es metabolizada a ácido 6-tioúrico por la acción de la xan-tina oxidasa. La prevención de esta reacción con la administración de alopurinol desvía más antimetabolito a las vías citotóxicas. La 6-TG experimenta una meta-bolización mínima por la vía de la xantina oxidasa y no se ve afectada por el alopurinol. La fludarabina tampoco se metaboliza por esta vía porque no sufre desaminación por la adenosindesaminasa, que se requeriría para la metabolización por la xantina oxidasa. Los otros dos fármacos son compuestos de pirimidina, por lo cual no se biotransforman en ácido úrico.

Inmunodepresores 40

I. GENERALIDADES

Es bien conocida la importancia del sistema inmunitario para proteger el organismo frente a las moléculas extrañas nocivas. Sin embargo, en algunos casos esta protección origina problemas graves. Por ejemplo, la introducción de un aloinjerto (es decir, el injerto de un órgano o tejido de un individuo a otro que no sea genéticamente idéntico) puede provocar una respuesta inmunitaria perjudicial y el rechazo del tejido trasplantado. El trasplante de órganos y tejidos (p. ej., riñón, corazón o médula ósea) se ha convertido en un hecho habitual, debido a los adelantos en las técnicas quirúrgicas y a una mejor tipificación de los tejidos. Asimismo, hoy en día se dispone de fármacos que inhiben más selectivamente el rechazo de los tejidos trasplantados, y al mismo tiempo se evita que el paciente quede inmunodeprimido (fig. 40.1). Los primeros fármacos no eran selectivos, y los pacientes morían con frecuencia de infección debido a la depresión de la inmunidad mediada por anticuerpos (humoral) y por células. En la actualidad, el principal objetivo del tratamiento inmunodepresor consiste en alterar la función de los linfocitos mediante fármacos o anticuerpos dirigidos contra las proteínas inmunitarias. Debido a sus importantes acciones tóxicas en monoterapia, general-mente se emplea una combinación de fármacos inmunodepresores, casi siempre a dosis más bajas. [Nota: el tratamiento inmunodepresor también se emplea para las enfermedades autoinmunes; p. ej., los corticoesteroides para controlar la glomerulonefritis aguda.] Las pautas con fármacos inmunodepresores suelen consistir en dos a cuatro fármacos con diferentes mecanismos de acción que alteran distintos niveles de activación de las células T. La cascada de activación inmunitaria puede describirse como un modelo con tres señales. La señal 1 consiste en la activación de las células T en el complejo del receptor CD3 por un antígeno sobre la superficie de una célula presentadora del antígeno (CPA). La señal 2, denominada también coestimulación, ocurre cuando CD80 y CD86, en la superficie de las CPA, se acopla con CD28 en las células T. Las señales 1 y 2 activan varias vías intracelulares de transducción de la señal, una de las cuales es la vía calcio-calcineurina, blanco de la *ciclosporina* y el *tacrolimús*. Estas vías desencadenan la producción de citocinas, como interleucina 2 (IL-2), IL-15, CD154 y CD25. La IL-2 se une a CD25 (conocido también como receptor IL-2) en la superficie de otras células T para activar el blanco del *sirolimús* en los mamíferos (mTOR), que proporciona la señal 3, el estímulo para la proliferación de las células T. Los inmunodepresores se dividen según sus mecanismos de acción en los siguientes grupos: *1)* algunos interfieren en la producción o acción de las citocinas; *2)* otros alteran el metabolismo celular e impiden la proliferación de los linfocitos, y *3)* los anticuerpos monoclonales y policlonales bloquean las moléculas en la superficie de las células T.



Figura 40.1
Fármacos inmunodepresores.

II. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA PRODUCCIÓN Y FUNCIÓN DE LAS CITOCINAS

Las citocinas son proteínas señalizadoras solubles inespecíficas de antígeno, que se unen a receptores en la superficie de diversas células. El término citocinas incluye las moléculas conocidas como IL, interferones (IFN), factores de necrosis tumoral (FNT), factores transformadores del crecimiento y factores estimuladores de colonias. En la exposición de los fármacos inmunodepresores tiene un especial interés la IL-2, un factor de crecimiento que estimula la proliferación de células T sensibilizadas por el antígeno (cooperadoras), que posteriormente elaboran más IL-2, IFN-γ y FNT-β (fig. 40.2). Estas citocinas activan colectivamente los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos y los linfocitos T citotóxicos. Los fármacos que interfieren en la producción o actividad de la IL-2, como la *ciclosporina*, reducen significativamente la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, disminuyen el rechazo de los injertos.

A. Ciclosporina

La *ciclosporina* (*CsA*) es un polipéptido cíclico lipófilo que está compuesto por 11 aminoácidos (varios de ellos metilados en el nitrógeno peptídico). El fármaco se extrae de un hongo del suelo. La *CsA* se utiliza para prevenir el rechazo en los alotrasplantes de riñón, hígado o corazón. Para evitar el rechazo agudo de los órganos trasplantados, es más eficaz si se combina con una pauta de dos o tres fármacos, con corticoesteroides y un antimetabolito como el *micofenolato de mofetilo*. La *CsA* es una alternativa al *metotrexato* para el tratamiento de la artritis reumatoide activa grave, y también puede administrarse a los pacientes con psoriasis rebelde que no responde a otros tratamientos.

Citocina	Acciones
IL-1	• Favorece la actividad de los linfocitos citolíticos • Atrae a neutrófilos y macrófagos
IL-2	• Induce la proliferación de las células T estimuladas por el antígeno • Favorece la actividad de los linfocitos citolíticos
INF-γ	• Favorece la actividad de los macrófagos y los infocitos citolíticos • Aumenta la expresión de las moléculas MHC • Favorece la producción de IgG_{2a}
FNT-α	• Efecto citotóxico sobre las células tumorales • Induce la secreción de citocinas en la respuesta amatoria

Figura 40-2 Resumen de algunas citocinas.

1. **Mecanismo de acción:** La *ciclosporina* deprime preferentemente las reacciones de la inmunidad celular, mientras que la afectación de la inmunidad humoral es mucho menor. Después de difundir al interior de la célula T, la *CsA* se une a una ciclofilina (denominada, de un modo más amplio, inmunofilina) para formar un complejo que se acopla a la calcineurina (fig. 40.3). Esta última es responsable del NFATc (factor nuclear citosólico de las células T activadas). El complejo *CsA*-calcineurina no se asocia a esta reacción, y el NFATc no es capaz de penetrar en el núcleo para promover las reacciones necesarias de síntesis de diversas citocinas, como la IL-2. El resultado final es una disminución de IL-2, el estímulo químico primario para aumentar el número de linfocitos T.

2. **Farmacocinética:** La *ciclosporina* puede administrarse por v.o. o en infusión i.v. La absorción oral es variable; de un paciente a otro, dicha variación se debe posiblemente al metabolismo por un citocromo P450 (CYP3A4) en el tracto gastrointestinal, donde se metaboliza el fármaco. Cerca del 50% del fármaco está asociado con la fracción sanguínea, la mitad de ella en los hematíes y menos de una décima parte unida a los linfocitos. La *CsA* es metabolizada extensamente, sobre todo por la isoenzima CYP3A4 hepática. [Nota: se han descrito muchas interacciones farmacológicas al administrar simultáneamente otros fármacos que sean sustratos para esta enzima.] Se desconoce si alguno de los 25 o más metabolitos posee alguna actividad. La excreción de los metabolitos se realiza a través de la bilis, y sólo una pequeña fracción del fármaco original aparece en la orina.

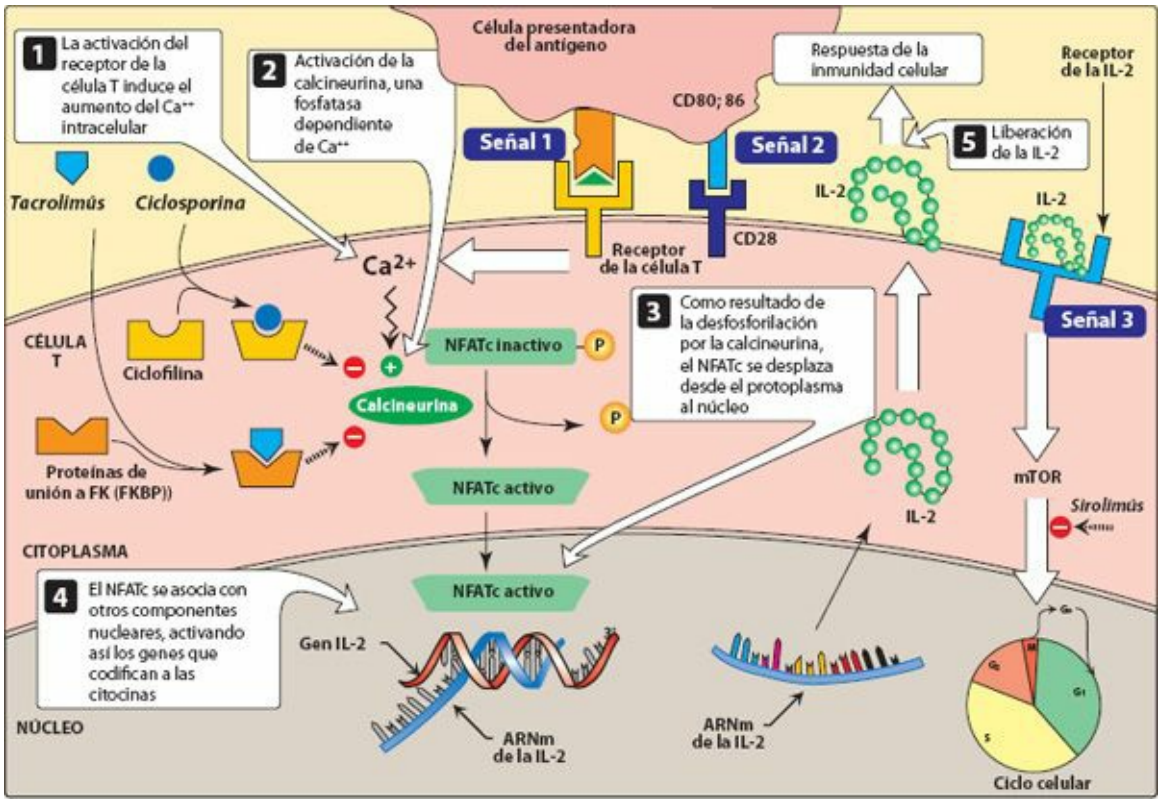


Figura 40.3
Mecanismo de acción de la *ciclosporina* y el *tacrolimús*. IL-2, interleucina 2; mTOR, diana del sirolimús en los mamíferos; NFATc, factor nuclear citosólico de las células T activadas.

3. Efectos adversos: Muchos de los efectos adversos producidos por la *CsA* son dependientes de la dosis y es importante controlar las concentraciones sanguíneas del fármaco. La nefrotoxicidad es el efecto adverso más frecuente e importante de la *CsA.* Así pues, tiene gran importancia vigilar la función renal. La reducción de la dosis de *CsA* puede corregir el efecto nefrotóxico en la mayoría de las ocasiones, aunque puede ser irreversible en el 15% de los pacientes. [Nota: la coadministración de fármacos que también pueden ocasionar toxicidad renal puede conducir a la disfunción de este órgano (p. ej., los antibióticos aminoglucósidos); además, los antiinflamatorios, como el *diclofenaco,* el *naproxeno* o el *sulindaco*, pueden potenciar la nefrotoxicidad de la *CsA.*] También puede aparecer hepatotoxicidad, por lo cual debe valorarse periódicamente la función hepática.] Las infecciones, potencialmente letales, son frecuentes en los pacientes que reciben *CsA.* Destacan las infecciones por virus herpéticos y citomegalovirus (CMV). En todos los pacientes trasplantados puede aparecer un linfoma por el nivel neto de inmunodepresión, sin que se haya relacionado con un fármaco en particular. En la administración parenteral pueden desarrollarse reacciones anafilácticas. Otras toxicidades consisten en hipertensión, hiperlipidemia, hiperpotasemia (es importante no usar diuréticos ahorradores de potasio en estos pacientes), temblores, hirsutismo, intolerancia a la glucosa e hiperplasia gingival.

B. Tacrolimús

El *tacrolimús* (*TAC,* antes denominado *FK506*) es un macrólido que se aísla a partir de un hongo del suelo. El *TAC* está autorizado para la prevención del rechazo en los trasplantes de hígado o riñón y se administra con un corticoesteroide y/o un antimetabolito. El fármaco ha ganado terreno frente a la *CsA*, no sólo por su potencia y la reducción de los episodios de rechazo (fig. 40.4) sino también porque puede bastar con dosis más reducidas de corticoesteroides, y esto reduce la probabilidad de efectos adversos por estos últimos. Se ha autorizado una presentación en pomada

para la dermatitis atópica moderada o intensa que no responde al tratamiento convencional.

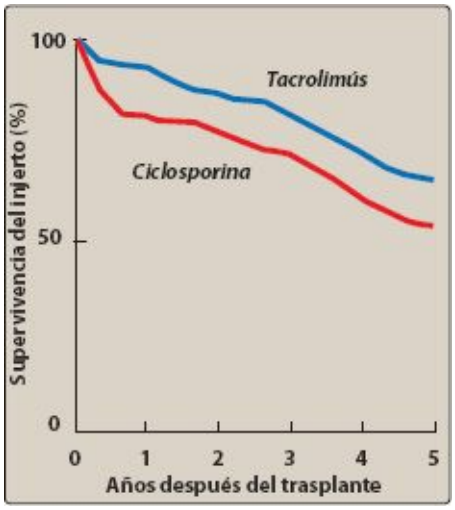


Figura 40.4
Supervivencia del aloinjerto renal a los 5 años en pacientes tratados con *ciclosporina* o *tacrolimús*.

1. **Mecanismo de acción:** El efecto inmunodepresor del *TAC* se produce por un mecanismo similar al de la *CsA*, excepto en que se acopla a una inmunofilina distinta, la FKBP-12 (proteína de unión a FK; fig. 40.3).

2. **Farmacocinética:** El *TAC* puede administrarse por vía i.v. o v.o. La v.o. es preferible, aunque, al igual que ocurre con la *CsA*, la absorción oral del *TAC* es incompleta y variable, y es necesario ajustar las dosis. La absorción disminuye si se toma el fármaco con una comida rica en grasas o hidratos de carbono. El *TAC* es de 10 a 100 veces más potente que la *CsA*. Se une estrechamente a las proteínas séricas y también se concentra en los hematíes. Al igual que la *CsA*, el *TAC* se metaboliza en el hígado por la acción de la isoenzima CYP3A4, y produce las mismas interacciones farmacológicas. Se ha observado que al menos un metabolito del *TAC* posee actividad inmunodepresora. La excreción renal es muy escasa, y la mayor parte del fármaco y sus metabolitos está en las heces.

3. **Efectos adversos:** La nefrotoxicidad y la neurotoxicidad (temblores, convulsiones y alucinaciones) tienden a ser más intensas con el *TAC* que con la *CsA*; sin embargo, con un ajuste cuidadoso de las dosis se minimizan estos efectos. El desarrollo de diabetes mellitus dependiente de insulina post-trasplante constituye un problema, especial-mente en los individuos de raza negra o hispana. Otros efectos tóxicos son similares a los de la *CsA*, a excepción de que el *TAC* no provoca hirsutismo ni hiperplasia gingival. En comparación con la *CsA*, el *TAC* se asocia a una menor incidencia de efectos tóxicos cardiovasculares, como hipertensión e hiperlipidemia, ambos habituales en los receptores de un trasplante renal. Se han descrito reacciones anafilactoides al vehículo de la inyección. Las interacciones farmacológicas son análogas a las descritas para la *CsA*.

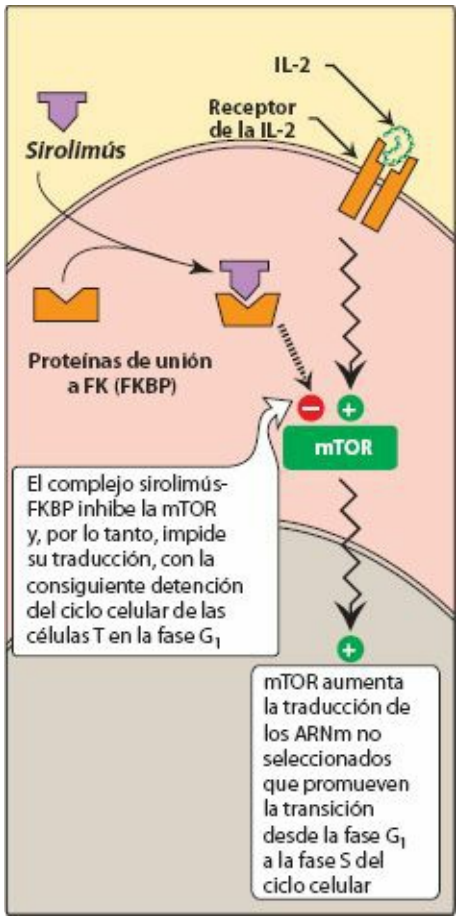


Figura 40.5
Mecanismo de acción del sirolimús. mTOR, diana molecular del *sirolimús (rapamicina)*.

C. Sirolimús

El *sirolimús* (*SRL*) es un macrólido recientemente autorizado que se obtiene por fermentación de un moho del suelo. El nombre anterior, que a veces aún se utiliza, es *rapamicina*. El *SRL* está aprobado para el trasplante renal junto con la *CsA* y los corticoesteroides, combinación que permite reducir las dosis de éstos y, por lo tanto, su potencial tóxico. La combinación de *SRL* y *CsA* es aparentemente sinérgica, pues el *SRL* actúa más tardíamente en la cascada de activación. Para limitar los efectos adversos a largo plazo del inhibidor de la calcineurina, a menudo se utiliza *SRL* en los protocolos de retirada de dicho inhibidor en los pacientes que no presentan rechazo durante los 3 primeros meses post-trasplante. La acción antiproliferativa del *SRL* ha encontrado utilidad en cardiología. A este respecto, la inserción de endoprótesis vasculares recubiertas de *SRL* en los vasos miocárdicos inhibe su reestenosis al reducir la proliferación de las células endoteliales. Además de sus efectos inmunodepresores, el *SRL* inhibe la proliferación de células en la íntima de los injertos, y es eficaz para detener la patología del injerto vascular.

1. Mecanismo de acción: El *SRL* y el *TAC* se unen a la misma proteína citoplásmica de unión con FK. Sin embargo, en lugar de formar un complejo con la calcineurina, el *SRL* se une a mTOR, una serina-treonina ci-nasa, e interfiere en la señal 3. [Nota: las proteínas TOR son esenciales para muchas funciones de las células, p. ej., la progresión del ciclo celular, la reparación del ADN y la función reguladora de la traducción o síntesis de las proteínas.] La unión del *SRL* con mTOR bloquea la progresión de las células T activadas desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular y, por consiguiente, la proliferación de estas células (v. fig. 40.5). A diferencia de la *CsA* y el *TAC*, el efecto del *SRL* no consiste en reducir la producción de IL-2, sino más bien en inhibir las respuestas celulares a IL-2.

2. **Farmacocinética:** El fármaco sólo está disponible por v.o. Aunque se absorbe fácilmente, las comidas ricas en grasas reducen su absorción. El *SRL* tiene una semivida prolongada, en comparación con la *CsA* y el *TAC*, y debe adminitrarse una dosis de ataque al comenzar el tratamiento. Al igual que la *CsA* y el *TAC*, es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 e interactúa con los mismos fármacos. Además, el *SRL* aumenta las concentraciones de *CsA* y obliga a controlar cuidadosamente las concentraciones sanguíneas de ambos fármacos para evitar efectos tóxicos peligrosos. El fármaco original y sus metabolitos se eliminan principalmente por las heces.

3. **Efectos adversos:** Un efecto secundario frecuente de *SRL* es la hiperlipidemia (aumento de colesterol y triglicéridos), que puede requerir tratamiento. La combinación de *CsA* y *SRL* es más nefrotóxica que la *CsA* sola, debido a la interacción; hay que administrar dosis más bajas inicialmente. Aunque la administración de *SRL* y *TAC* parece ser menos nefrotóxica, el primero potencia la nefrotoxicidad del segundo y deben controlarse estrechamente las concentraciones de ambos. Otros problemas adversos consisten en cefalea, náuseas, diarrea, leucocitopenia y trombocitopenia. Se ha descrito una curación incompleta de las heridas al administrar *SRL* a los pacientes obesosy a los diabéticos, y esto puede ser especialmente problemático inmediatamente después de la cirugía del trasplante y en los pacientes que reciben corticoesteroides.

D. Everolimús

El *everolimús* (otro inhibidor de mTOR) fue aprobado en fecha reciente por la FDA para su uso en el transplante renal, combinado con dosis bajas de *ciclosporina* y corticoesteroides. Originalmente fue aprobado en 2009 para el tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma de células renales avanzado.

1. **Mecanismo de acción:** El *everolimús* tiene el mismo mecanismo de acción que el *sirolimús*. Inhibe la activación de linfocitos T al formar un complejo con FKBP-12 y bloquear después la mTOR.

2. **Farmacocinética:** El *everolimús* difiere del *sirolimús* en su perfil farmacocinético. El *everolimús* se absorbe con rapidez, y alcanza concentraciones máximas 1 a 2 h después de la administración, pero la absorción disminuye con comidas grasosas. El *everolimús* es un sustrato de CYP3A4 y P-gp y, por tanto, experimenta las mismas interacciones medicamentosas ya mencionadas para los inmunosupresores. Se une con avidez a los eritrocitos, y se recomienda vigilar las concentraciones mínimas en sangre entera. Su semivida es mucho menor que la propia del *sirolimús* a las 30 ± 11 h, y debe administrarse dos veces al día. El *everolimús* aumenta las concentraciones de *ciclosporina*, lo que fomenta los efectos nefrotóxicos de esta, y por ello se recomienda reducir la dosis de *ciclosporina* cuando se usa junto con *everolimús*.

3. **Efectos adversos:** El *everolimús* tiene efectos secundarios similares a los del *sirolimús*, incluidos hiperlipidemia, trastornos o demora de la cicatrización de heridas después de trasplante, y aumento de la nefrotoxicidad cuando de combina con dosis altas de *ciclosporina*. Otro efecto adverso observado con el *everolimús* es angioedema, el cual puede aumentar con el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También aumenta el riesgo de trombosis de arterias y venas renales, con el resultado de fracaso del injerto, por lo común en el transcurso de los 30 días siguientes al trasplante.

III. ANTIMETABOLITOS INMUNODEPRESORES

Los antimetabolitos inmunodepresores se utilizan generalmente en combinación con corticoesteroides e inhibidores de la calcineurina, la *CsA* y el *TAC*.

A. Azatioprina

La *azatioprina* fue el primer fármaco ampliamente utilizado en el trasplante de órganos. Es un profármaco que se convierte primeramente en *6-mercaptopurina* (*6-MP*) y luego en el nucleótido correspondiente, el ácido tioinosínico. Los efectos inmunodepresores de la *azatioprina* se deben a su análogo nucleótido. Debido a su rápida proliferación en la respuesta inmunitaria y a su dependencia de la neosíntesis de purinas, necesarias para la división celular, los linfocitos son los que se ven más afectados por los efectos citotóxicos de la *azatioprina.* [Nota: el fármaco deprime escasamente las respuestas inmunitarias crónicas.] Su principal toxicidad no inmunológica es la depresión de la médula ósea. La administración simultánea con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con *trimetoprima- sulfametoxazol* en los pacientes trasplantados renales puede conducir a una respuesta leucocitopénica exagerada. El *alopurinol*, que se emplea para tratar la gota, inhibe significativamente el metabolismo de la *azatioprina;* por lo tanto, debe reducirse la dosis de esta última en un 60 a 75%. También pueden producirse náuseas y vómitos. (v. pág. 488 para consultar sobre el mecanismo de acción, resistencia y farmacocinética de la *6-MP*).

B. Micofenolato de mofetilo (MMF)

La *azatioprina* ha quedado relegada en gran parte por el *micofenolato de mofetilo* (*MMF*), debido a la seguridad y eficacia de este último para prolongar la supervivencia del injerto. Se ha utilizado con éxito en los trasplantes de corazón, riñón e hígado. Al ser un éster, se hidroliza rápidamente en el aparato digestivo a ácido micofenólico (MPA), un potente inhibidor reversible no competitivo del monofosfato de inosin-deshidrogenasa, y bloquea la neoformación de fosfato de guanosina. Así pues, al igual que la *6-MP*, priva a las células T y B, en rápida proliferación, de un componente clave de los ácidos nucleicos (fig. 40.6). [Nota: los linfocitos carecen de vía de rescate para la síntesis de purinas y dependen de la neoformación de éstas.] El MPA se absorbe rápida y casi por completo tras la administración oral. Tanto el MPA como su metabolito glucuronato están muy unidos (más del 90%) a la albúmina plasmática, aunque no se han descrito interacciones por desplazamiento. El glucurónido se excreta principalmente por la orina. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas, vómitos, dolores abdominales, leucocitopenia y anemia. Las dosis altas de *MMF* (3 g/día) se asociaron con un aumento del riesgo de infección por CMV. [Nota: el MPA es menos mutágeno y carcinógeno que la *azatioprina.*] La administración simultánea de antiácidos con magnesio o aluminio, o de *colestiramina,* reduce la absorción del fármaco.

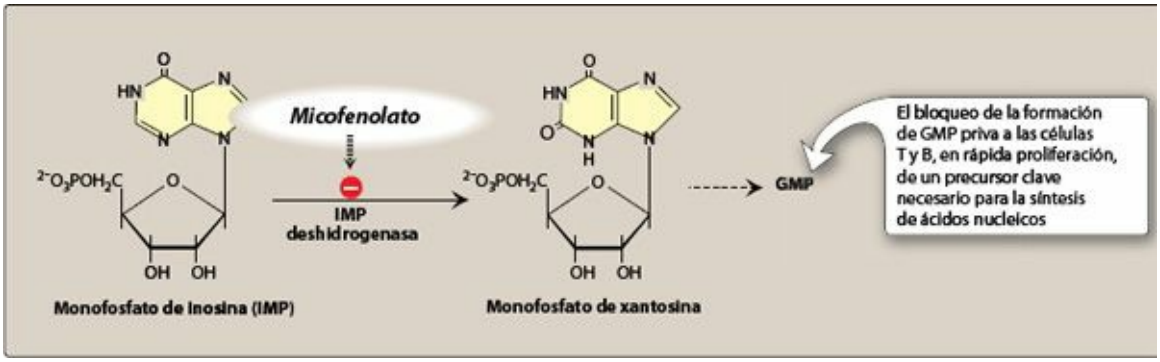


Figura 40.6
Mecanismo de acción del micofenolato. GMP, monofosfato de guanosine.

C. Micofenolato sódico con cubierta entérica

Para tratar de minimizar los efectos gastrointestinales asociados al *MMF*, se desarrolló el micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-*MPS*). El fármaco activo (MPA) está contenido en una formulación de liberación retardada, destinada a liberarlo en el pH neutro del intestino delgado; 720 mg de EC-*MPS* y 1.000 mg de *MMF* contienen cantidades equivalentes de MPA. En los estudios en fase III se observó que la nueva formulación era similar al *MMF* en la prevención de los episodios agudos de rechazo en los trasplantados renales. La tasa de fenómenos gastrointestinales adversos fue similar a la hallada con el *MMF*.

IV. ANTICUERPOS

El uso de anticuerpos desempeña un papel central en la prolongación de la supervivencia de los aloinjertos. Los anticuerpos se preparan ya sea por inmunización de conejos o caballos con células linfoides humanas (lo que produce una mezcla de anticuerpos policlonales dirigidos contra una serie de antígenos linfocitarios) o bien mediante la tecnología de los hibridomas (con producción de anticuerpos monoclonales específicos de antígeno). [Nota: los hibridomas se producen por fusión de células murinas productoras de anticuerpos con células plasmáticas malignas inmortales (fig. 40.7). Las células híbridas se seleccionan y clonan, y se determina la especificidad de anticuerpos de los clones. Los clones de interés se cultivan a gran escala para producir unas cantidades clínicamente útiles del anticuerpo deseado. También puede usarse la tecnología del ADN recombinante para reemplazar parte de la secuencia de genes del ratón con material genético humano, que «humaniza» los anticuerpos producidos y los hace menos antigénicos.] Convencionalmente, los nombres de los anticuerpos monoclonales contienen el término «muro» si provienen de una fuente murina (ratón), y «xi» o «zu» si son híbridos o humanizados, respectivamente (v. fig. 40.7). El sufijo «mab» (anticuerpo monoclonal) identifica la categoría del fármaco. Los anticuerpos policlonales, aunque de elaboración relativamente económica, son variables y menos específicos, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, que son homogéneos y específicos.



Figura 40.7
Terminología convencional para los anticuerpos monoclonales. [Nota: el *muronon<u>ab</u>* recibió este nombre antes de que se adoptara la norma de que las tres últimas letras fueran *<u>mab</u>*.]

A. Globulinas antitimocitos

Los timocitos son células que se desarrollan en el timo y sirven como precursores de las células T.

Los anticuerpos desarrollados contra los timocitos se preparan por inmunización de conejos grandes o caballos con células linfoides humanas; por consiguiente, son policlonales. Se emplean principalmente, en el momento del trasplante, junto con otros inmunodepresores, para prevenir el rechazo precoz del aloinjerto, o bien para tratar los episodios graves de rechazo, o el rechazo agudo resistente a los corticoesteroides. Las formulaciones de globulinas antitimocitos policlonales obtenidas a partir de los conejos se utilizan con más frecuencia que las de caballo, por su mayor potencia. Los anticuerpos se unen a la superficie de los linfocitos T circulantes, que experimentan luego diversas reacciones, como destrucción mediada por el complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos, apoptosis u opsonización. Las células unidas al anticuerpo son fagocitadas en el hígado y bazo, causando linfocitopenia y una respuesta deficiente de las células T. Los anticuerpos se infunden lentamente por vía i.v. y su semivida es de 3 a 9 días. Debido a que la inmunidad humoral persiste, pueden formarse anticuerpos contra estas proteínas extrañas. [Nota: este problema es menor con los anticuerpos humanizados.] Otros efectos adversos son escalofríos, fiebre, leucocitopenia, trombocitopenia, infecciones por CMV u otros virus y exantemas cutáneos.

B. Muromonab-CD3 (OKT3)

El *muromonab-CD3* es un anticuerpo monoclonal murino que se sintetiza con la tecnología del hibridoma y se dirige contra el antígeno glucoproteico CD3 de las células T humanas. El *muromonab-CD3* se utiliza para tratamiento del rechazo agudo de los aloinjertos renales, así como para el rechazo agudo del aloinjerto resistente a los corticoesteroides en el trasplante cardíaco y hepático. También se usa para reducir las células T de la médula ósea donante antes del trasplante.

1. **Mecanismo de acción:** La unión a la proteína CD3 altera la función de los linfocitos T, porque queda bloqueado el acceso del antígeno al lugar del reconocimiento. Disminuyen las células T circulantes y se reduce su participación en la respuesta inmunitaria. Debido a que el *muromonab-CD3* reconoce sólo un lugar antigénico, la inmunodepresión alcanzada es menos global que la obtenida con los anticuerpos policlonales. Las células T se normalizan habitualmente 48 h después de suspender el tratamiento.

2. **Farmacocinética:** El anticuerpo se administra por vía i.v. La unión inicial de *muromonab-CD3* con el antígeno activa transitoriamente las células T y da lugar a la liberación de citocinas (crisis por exceso de citocinas o síndrome de liberación de citocinas). Es habitual premedicar al paciente con *metilprednisolona, difenhidramina* y *paracetamol* para aliviar el síndrome de liberación de citocinas.

3. **Efectos adversos.** Pueden aparecer reacciones anafilácticas. El síndrome de liberación de citocinas puede aparecer después de la primera dosis, con síntomas que oscilan desde un ligero proceso de apariencia gripal hasta una reacción de tipo choque, potencialmente letal. La fiebre alta es habitual. Pueden producirse efectos sobre el SNC, que consisten en convulsiones, encefalopatía, edema cerebral, meningitis aséptica y cefaleas. Quizás aumente el número de infecciones, incluso por CMV. El *muromonab-CD3* está contraindicado en los pacientes con historia de convulsiones, en caso de insuficiencia cardíaca descompensada y en las mujeres embarazadas o que lactan. Debido a estos efectos adversos, y al aumento de la tolerancia a los antagonistas de la timoglobulina y los antagonistas de los receptores de IL-2, hoy en día raras veces se recurre al empleo de *muromonab-CD3*.

C. Antagonistas del receptor de IL-2

La antigenicidad y la breve semivida sérica de los anticuerpos monoclonales murinos se ha evitado

reemplazando la mayor parte de las secuencias de los aminoácidos murinos por otros de origen humano mediante técnicas de ingeniería genética. El *basiliximab* se califica de «híbrido» porque consta de un 25% de proteína murina y un 75% de proteína humana. El *daclizumab* posee un 90% de proteína humana, y se califica de «humanizado». Ambos fármacos se han autorizado para la profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal, en combinación con la *CsA* y los corticoesteroides. No se utilizan para el tratamiento del rechazo en curso. A finales de 2009, el *daclizumab* fue retirado del mercado estadounidense por el fabricante debido a la baja demanda del producto.

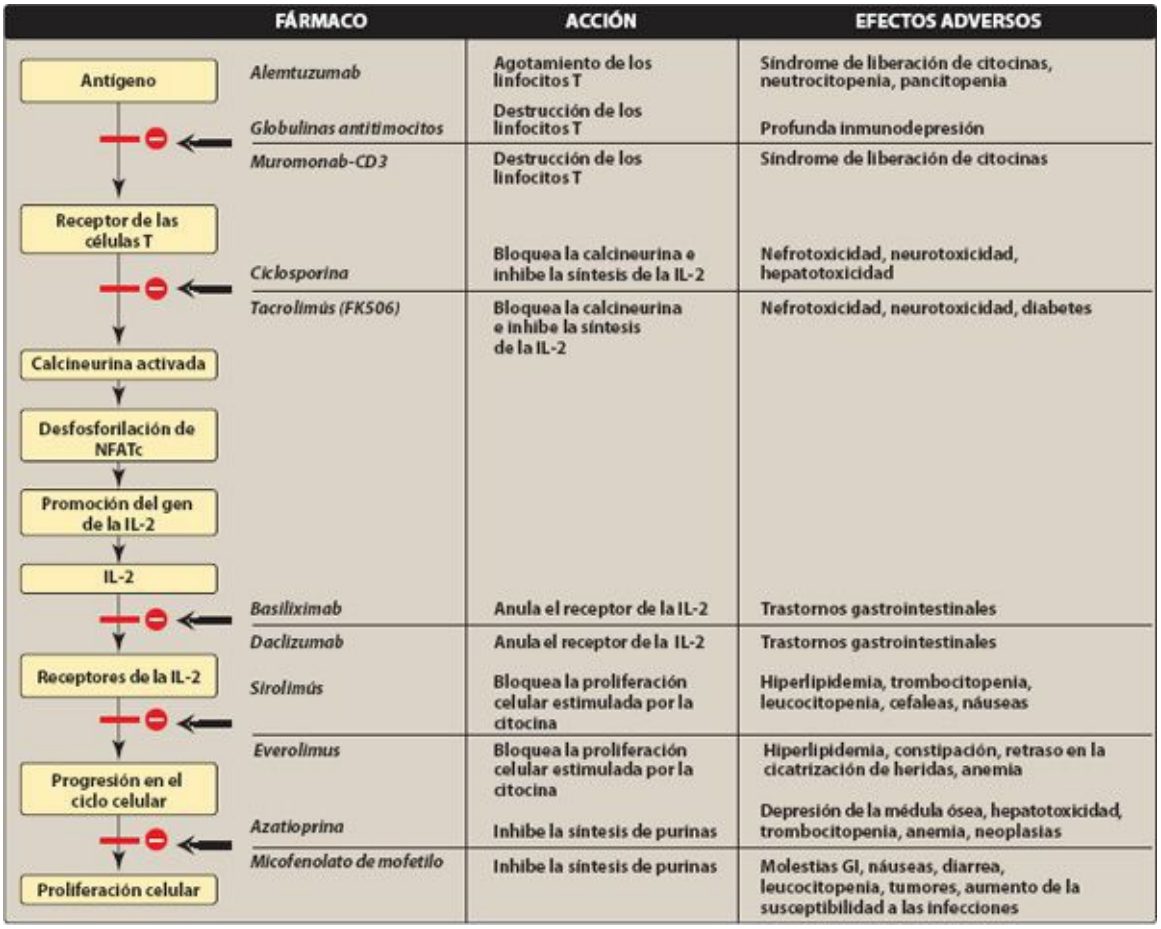
1. **Mecanismo de acción:** Ambos compuestos son anticuerpos anti-CD25 y se unen a la cadena ^ del receptor de la IL-2 en las células T activadas, es decir, interfieren en la proliferación de estas células. El *basiliximab* es unas 10 veces más potente que el *daclizumab* como inhibidor de la replicación de las células T estimulada por la IL-2. El antagonismo de este receptor contrarresta la capacidad de cualquier estímulo antigénico para activar el sistema de respuesta de las células T.

2. **Farmacocinética:** Ambos anticuerpos se administran por vía i.v. La semivida sérica del *daclizumab* es de unos 20 días, y la anulación del receptor dura 120 días. Suelen aplicarse cinco dosis de *daclizumab*: la primera, 24 h antes del trasplante; las cuatro siguientes, a intervalos de 14 días. La semivida sérica del *basiliximab* es de unos 7 días. Habitual-mente se administran dos dosis: la primera, 2 h antes del trasplante; la segunda, 4 días después de la intervención.

3. **Efectos adversos:** El *daclizumab* y el *basiliximab* se toleran bien. Su principal toxicidad es gastrointestinal. No se han detectado anticuerpos relevantes contra estos fármacos, y al parecer no surgen problemas de procesos malignos.

D. Alemtuzumab

El *alemtuzumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD52, causa un profundo agotamiento de las células T en la circulación periférica. Este efecto puede durar hasta 1 año. El *alemtuzumab* está autorizado actualmente para el tratamiento de la leucemia linfoide de células B crónica y rebelde. Aunque hoy en día no está aprobado para el trasplante de órganos, se utiliza en muchos centros de trasplantes, en combinación con el *SRL* y dosis bajas de inhibidores de la calcineurina, en protocolos para evitar los corticoesteroides. Los resultados iniciales son prometedores y se registran bajos porcentajes de rechazo en una pauta sin *prednisona*. Los efectos secundarios incluyen el síndrome de liberación de citocinas con la primera dosis, que requiere una premedicación con *paracetamol, difenhidramina* y corticoesteroides. Puede haber también neutrocitopenia, anemia y, raras veces, pancitopenia. Los primeros resultados con el *alemtuzumab* no han mostrado aumentos de las infecciones oportunistas o de linfomas, a pesar de su potente actividad inmunodepresora.



FÁRMACO	ACCIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Alemtuzumab	Agotamiento de los linfocitos T	Síndrome de liberación de citocinas, neutrocitopenia, pancitopenia
Globulinas antitimocitos	Destrucción de los linfocitos T	Profunda inmunodepresión
Muromonab-CD3	Destrucción de los linfocitos T	Síndrome de liberación de citocinas
Ciclosporina	Bloquea la calcineurina e inhibe la síntesis de la IL-2	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hepatotoxicidad
Tacrolimús (FK506)	Bloquea la calcineurina e inhibe la síntesis de la IL-2	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad, diabetes
Basiliximab	Anula el receptor de la IL-2	Trastornos gastrointestinales
Daclizumab	Anula el receptor de la IL-2	Trastornos gastrointestinales
Sirolimús	Bloquea la proliferación celular estimulada por la citocina	Hiperlipidemia, trombocitopenia, leucocitopenia, cefaleas, náuseas
Everolimus	Bloquea la proliferación celular estimulada por la citocina	Hiperlipidemia, constipación, retraso en la cicatrización de heridas, anemia
Azatioprina	Inhibe la síntesis de purinas	Depresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, trombocitopenia, anemia, neoplasias
Micofenolato de mofetilo	Inhibe la síntesis de purinas	Molestias GI, náuseas, diarrea, leucocitopenia, tumores, aumento de la susceptibilidad a las infecciones

Figura 40.8
Lugares de acción de los inmunodepresores. IL-2, interleucina 2; NFATc, factor nuclear citosólico de las células T activadas.

La figura 40.8 resume los principales fármacos inmunodepresores.

V. CORTICOESTEROIDES

Los corticoesteroides fueron los primeros fármacos que se utilizaron como inmunodepresores en los trasplantes y en diversos trastornos autoinmunes. Todavía constituyen una de las bases para atenuar los episodios de rechazo. Para los trasplantes, los fármacos más comunes son la *prednisona* o la *metilprednisolona*, mientras que en los procesos autoinmunes se emplean la *prednisona* o la *prenisolona.* [Nota: en los trasplantes se utilizan combinados con los fármacos descritos previamente en este capítulo.] Los esteroides se emplean para suprimir el rechazo agudo en los aloinjertos de órganos sólidos, y para la enfermedad crónica de injerto contra huésped. Además, son eficaces contra una amplia variedad de procesos autoinmunes, como la artritis reumatoide rebelde, el lupus eritematoso sistémico, la arteritis temporal y el asma. Se desconoce cuál es el mecanismo exacto responsable de la acción inmunodepresora de los corticoesteroides. Los linfocitos T son los más afectados. Los esteroides son capaces de reducir rápidamente las poblaciones linfocitarias por lisis o redistribución. Penetran en las células y se unen al receptor glucocorticoide. El complejo formado pasa al núcleo y regula la traducción del ADN. Entre los genes afectados se encuentran los que intervienen en las respuestas inflamatorias. La administración de estos fármacos se asocia con numerosos efectos adversos. Así, en la administración prolongada son diabetógenos y susceptibles de causar hipercolesterolemia, cataratas, osteoporosis e hipertensión. Debido a ello, se están realizando esfuerzos destinados a reducir o eliminar el empleo de los esteroides para el mantenimiento de los aloinjertos.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

40.1 Un hombre de 45 años que recibió un trasplante renal 3 meses antes y se mantiene con metilprednisolona, ciclosporina y micofenolato de mofetilo presenta una elevación de las concentraciones de creatinina, que indica un posible rechazo. ¿Cuál sería el tratamiento apropiado?

A. Aumentar la dosis de metilprenisolona.
B. Hemodiálisis.
C. Muromonab-CD3.
D. Sirolimús.
E. Azatioprina.

Respuesta correcta = C. Al parecer se está produciendo un rechazo agudo del riñón en este paciente. El tratamiento más eficaz sería la administración de un anticuerpo, y el muromonab-CD3 está indicado para este proceso. El aumento de la dosis de metilprednisolona tendría cierto efecto, pero expondría al paciente a los efectos adversos de los glucocorticoides. El sirolimús se utiliza profilácticamente con la ciclosporina para prevenir el rechazo renal, pero es menos eficaz cuando hay un episodio en curso. Además, la combinación de ciclosporina y sirolimús es más nefrotóxica que la ciclosporina sola. La azatioprina no ofrece mayor beneficio que el micofenolato.

40.2 Una mujer de 23 años que sufre gran mal epiléptico se controla con fenitoína y es candidata para un trasplante renal. ¿Qué fármaco podría exacerbar las convulsiones en esta paciente?

A. Micofenolato de mofetilo.
B. Sirolimús.
C. Ciclosporina.
D. Tacrolimús.
E. Prednisona.

Respuesta correcta = D. Los problemas del SNC, como cefaleas, temblores y convulsiones, son algunos de los efectos adversos que se asocian habitualmente al tacrolimús. La ciclosporina, el sirolimús y el tacrolimús son metabolizados por la isoenzima CYP3A4 de las oxidasas P450. La fenitoína induce esta enzima y deben ajustarse cuidadosamente las dosis de estos fármacos y controlar sus concentraciones sanguíneas en esta paciente. Los efectos secundarios del micofenolato de mofetilo son predominantemente de tipo gastrointestinal.

40.3 ¿Cuál de los siguientes fármacos que se utilizan para prevenir el rechazo de un aloinjerto provoca hiperlipidemia?

A. Azatioprina.
B. Basiliximab.
C. Tacrolimús.
D. Micofenolato de mofetilo.
E. Sirolimús.

Respuesta correcta = E. En los pacientes que reciben sirolimús pueden aumentar las concentraciones de colesterol y triacilglicerol, aumentos que pueden controlarse con estatinas. Ninguno de los otros fármacos posee este efecto adverso.

40.4 ¿Cuál de los siguientes fármacos inhibe específicamente la calcineurina en los linfocitos T activados?

A. Daclizumab.
B. Tacrolimús.
C. Prednisona.
D. Sirolimús.
E. Micofenolato de mofetilo.

Respuesta correcta = B. El tacrolimús se une a FKBP-12, que a su vez inhibe la calcineurina e interfiere en la cascada de reacciones que sintetizan IL-2 y conducen a la proliferación de los linfocitos T. Aunque el daclizumab también interfiere en la proliferación de los linfocitos T, lo hace uniéndose al lugar CD25 del receptor IL-2. La prednisona afecta no sólo a la proliferación de las células T sino también a la de las células B; por lo tanto, no es específica. El sirolimús, aunque también se une a FKBP12, no inhibe la calcineurina. El micofenolato de mofetilo ejerce su acción inmunodepresora inhibiendo el monofosfato de inosindeshidrogenasa, y priva así a las células de guanosina, un componente clave de los ácidos nucleicos.

SECCIÓN VIII

Antiinflamatorios y autacoides

Antiinflamatorios 41

I. GENERALIDADES

La inflamación es una respuesta protectora normal de los tejidos afectados por traumatismos físicos, sustancias químicas nocivas o agentes microbianos. La inflamación representa un esfuerzo del organismo por inactivar o destruir los patógenos invasores, eliminar las sustancias irritantes y sentar las bases para la reparación de los tejidos. Cuando se completa la curación, habitualmente desaparece el proceso inflamatorio, pero la activación inapropiada del sistema inmunitario puede dar lugar a que la inflamación lleve a una artritis reumatoide (AR). Normalmente, el sistema inmunitario diferencia entre lo propio y lo extraño o ajeno. En la AR, los leucocitos contemplan la sinovia (el tejido que nutre el cartílago y el hueso) como un elemento ajeno e inician un ataque inflamatorio. La activación de los leucocitos conduce a la de los linfocitos T (responsables de la inmunidad celular), que a su vez reclutan a monocitos y macrófagos. Éstos secretan citocinas proinflamatorias en la cavidad sinovial, como el factor de necrosis tumoral (FNT)-α y la interleucina 1 (IL-1). A continuación, estas citocinas provocan: *1)* un aumento de la infiltración celular en el endotelio por liberación de histaminas, cininas y prostaglandinas vasodilatadoras; *2)* un aumento de la producción de proteína C reactiva (un marcador de la inflamación) por los hepatocitos; *3)* un aumento de la producción y liberación de enzimas proteolíticas (colagenasas y metaloproteinasas) por los condrocitos (células que mantienen el cartílago), y la consiguiente degradación del cartílago y pinzamiento articular; *4)* un aumento de la actividad osteoclástica (los osteoclastos regulan la destrucción ósea), con erosiones óseas focales y desmineralización periarticular, y *5)* manifestaciones sistémicas con afectación de órganos como el corazón, los pulmones y el hígado. Además de la activación de los linfocitos T, también intervienen los linfocitos B, que producen factor reumatoide (marcador inflamatorio) y otros autoanticuerpos para mantener la inflamación. Estas reacciones defensivas originan lesiones progresivas de los tejidos, así como alteraciones y erosiones articulares, incapacidad funcional, dolores importantes y reducción de la calidad de vida. La farmacoterapia de la AR incluye el uso de antiinflamatorios y/o inmunnodepresores que modulen o reduzcan la inflamación y el dolor, y que detengan (o, al menos, enlentezacan) la progresión de la enfermedad. Los fármacos a considerar son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el *celecoxib* (inhibidor de la ciclooxigenasa 2), el *paracetamol* y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Además, se revisarán en este capítulo los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota (fig. 41.1).

AINE

Ácido acetilsalicílico BAYER, BUFFERIN, ECOTRIN
Celecoxib CELEBREX
Diclofenaco CATAFLAM, FLECTOR, PENNSAID, VOLTAREN
Diflunisal DOLOBID
Etodolaco LODINE
Fenamatos: *Meclofenamato* MECLOMEN
Fenoprofenon NALFON
Flurbiprofenon ANSAID
Ibuprofenon ADVIL, MOTRIN
Indomethacin INDOCIN
Ketorolaco ACULAR, ACUVAIL, TORADOL
Ketoprofeno ORUDIS
Meloxicam MOBIC
Metil salicilato WINTERGREEN OIL
Nabumetona RELAFEN
Naproxeno ALEVE, ANAPROX, NAPROSYN
Oxaprozina DAYPRO
Piroxicam FELDENE
Sulindaco CLINORIL
Tolmetín TOLMETIN SODIUM

OTROS ANALGÉSICOS

Acetaminofeno (*paracetamol*) TYLENOL

FÁRMACOS PARA LA ARTRITIS

Abatacept ORENCIA
Adalimumab HUMIRA
Anakinra KINERET
Certolizumab CIMZIA
Cloroquina ARALEN
Etanercept ENBREL
Sales de oro MYOCHRYSINE
Golimumab SIMPONI
Infliximab REMICADE
Leflunomida ARAVA
Methotrexate RHEUMATREX, TREXALL
D-penicilamina CUPRIMINE, DEPEN
Rituximab RITUXAN

FÁRMACOS PARA LA GOTA

Alopurinol ZYLOPRIM
Febuxostat ULORIC
Colchicina COLCRYS
Probenecid BENEMID
Sulfinpirazona ANTURANE

Figura 41.1
Resumen de los antiinflamatorios. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; COX, ciclooxigenasa.
(Continúa en la pág. siguiente.)
Resumen de los antiinflamatorios.

II. PROSTAGLANDINAS

Todos los AINE actúan por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, para conocer la acción de los AINE es necesario repasar las acciones y la biosíntesis de las prostaglandinas (derivados no saturados de los ácidos grasos que contienen 20 carbonos e incluyen una estructura cíclica en anillo. [Nota: estos compuestos se denominan a veces eicosanoides; «eicosa» se refiere a los 20 átomos de carbono.]

A. Intervención de las prostaglandinas como mediadores locales

Las prostaglandinas y compuestos afines se producen prácticamente en todos los tejidos en cantidades muy pequeñas. Suelen actuar localmente sobre los tejidos que los sintetizan y se metabolizan rápidamente a productos inactivos en sus lugares de acción. Las prostaglandinas no circulan por la sangre a concentraciones significativas. Los tromboxanos, los leucotrienos y los ácidos hidroperoxieicosatetraenoico e hidroxieicosatetraenoico (HPETE y HETE, respectivamente) son lípidos afines, sintetizados a partir de los mismos precursores que las prostaglandinas, y utilizan vías interrelacionadas.

B. Síntesis de las prostaglandinas

El ácido araquidónico, un ácido graso con 20 carbonos, es el precursor primario de las prostaglandinas y compuestos afines. El ácido araquidónico es un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares, principalmente fosfatidilinositol y otros lípidos complejos. El ácido araquidónico libre se sintetiza a partir de los fosfolípidos hísticos por la acción de la fosfolipasa A_2 y otras acilhidrolasas; el proceso de síntesis está bajo control hormonal y de otros estímulos. Existen dos vías principales de síntesis de los eicosanoides a partir del ácido araquidónico.

1. **Vía de la ciclooxigenasa.** Todos los eicosanoides con estructuras en anillo, es decir, las prostaglandinas, los tromboxanos y las prostaciclinas se sintetizan por la vía de la ciclooxigenasa. Se han descrito dos isoformas afines de las ciclooxigenasas. La ciclooxigenasa 1 (COX-1) es responsable de la producción fisiológica de prostanoides, mientras que la ciclooxigenasa 2 (COX-2) da lugar a una producción elevada de prostanoides en los lugares con alguna patología e inflamación. La COX-1 se describe como una «enzima guardián» (enzima constitutiva) que regula los procesos celulares normales, por ejemplo, la citoprotección gástrica, la homeostasis vascular, la agregación plaquetaria y la función renal. La COX-2 se expresa en tejidos como el cerebro, el riñón y el hueso. Su expresión en otros lugares aumenta durante los estados inflamatorios (enzima inducida). Ambas enzimas comparten una homología del 60% en la secuencia de aminoácidos, pero la estructura de los lugares de unión con el sustrato y de las regiones catalíticas varían ligeramente. Por ejemplo, la COX-2 posee un canal mayor y más flexible para el sustrato que la COX-1, y además su espacio en el lugar de unión con los inhibidores es mayor (fig. 41.2). [Nota: las diferencias estructurales entre COX-1 y COX-2 han permitido el desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2.] Otra característica distintiva de la COX-2 es que la expresión es inducida por mediadores inflamatorios como TNF-α e IL-1, pero también puede ser inhibida por medios farmacológicos mediante los glucocorticoides (fig. 41.3), y esto puede contribuir a los significativos efectos antiinflamatorios de estos fármacos.

2. **Vía de la lipooxigenasa.** Alternativamente, diversas lipooxigenasas pueden actuar sobre el ácido araquidónico para formar 5-HPETE, 12-HPETE y 15-HPETE, que son derivados peroxidados inestables que se convierten en los correspondientes derivados hidroxilados (HETE) o en leucotrienos o lipoxinas, según el tejido de que se trate (fig. 41.3). Los fármacos antileucotrienos, como el *zileutón,* el *zafirlukast* y el *montelukast,* son útiles para el tratamiento del asma alérgica moderada o grave (v. pág. 344).

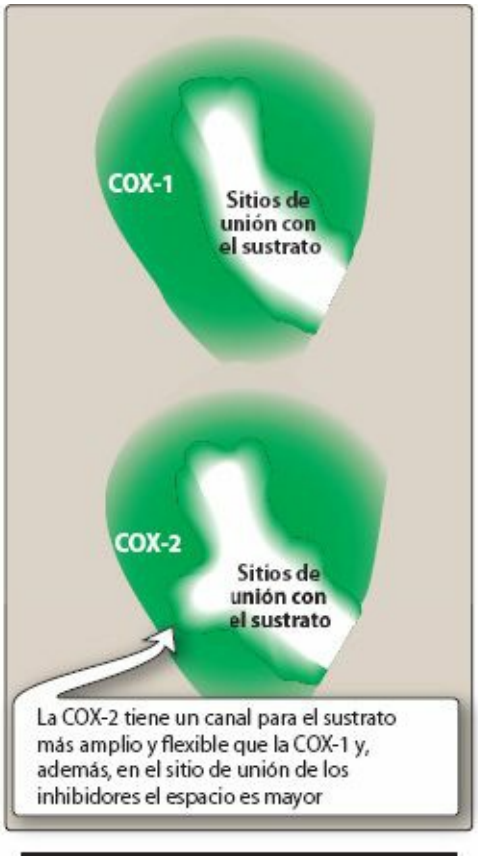


Figura 41.2
Diferencias estructurales en los sitios activos de las ciclooxigenasas (COX)-1 y COX-2.

C. Acciones de las prostaglandinas

Muchas acciones de las prostaglandinas están mediadas por su unión con una amplia variedad de receptores de la membrana celular que actúan por vía de las proteínas G, que posteriormente activan o inhiben la adenilato ciclasa o estimulan la fosfolipasa C. Esto aumenta la formación de diacilglicerol y del inositol-1,4,5-trifosfato. La prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), los leucotrienos y el tromboxano A_2 (TXA_2) actúan como intermediarios de ciertas acciones al activar el metabolismo del fosfatidilinositol, que produce un aumento del Ca^{2+} intracelular. Las prostaglandinas y sus metabolitos, producidos endógenamente en los tejidos, actúan como señales locales para el ajuste fino de la respuesta en un tipo específico de célula. Sus funciones son amplias, según el tejido y las enzimas específicas en la vía que están disponibles en ese sitio dado. Por ejemplo, la liberación de TXA_2 a partir de las plaquetas desencadena el reclutamiento de nuevas plaquetas para su agregación (el primer paso en la formación del coágulo) así como vasoconstricción local. Sin embargo, la PGI_2, producida por las células endoteliales, tiene efectos opuestos, como inhibir la agregación plaquetaria y producir vasodilatación. El efecto neto en las plaquetas y los vasos sanguíneos depende del equilibrio de estas dos prostaglandinas.

D. Prostaglandinas: usos terapéuticos

Las prostaglandinas tienen una participación importante en modulación del dolor, inflamación y fiebre. También controlan muchas funciones fisiológicas, como secreción de ácido y producción de moco en el tubo digestivo, contracciones uterinas, y flujo sanguíneo renal. Asimismo, las prostaglandinas se encuentran entre los mediadores químicos que se liberan en procesos alérgicos e

inflamatorios.

1. **Misoprostol:** El *misoprostol*, un análogo de PGE_1, se usa para proteger el recubrimiento mucoso del estómago durante el tratamiento crónico con AINE. Reduce la incidencia de úlceras gástricas y duodenales causadas por AINE. [Nota: existe un producto combinado que contiene *diclofenaco* y *misoprostol*.] Un uso no oficial del *misoprostol* es la inducción del trabajo de parto en obstetricia. (V. capítulo 28.)

   a. **Mecanismo de acción:** El *misoprostol* interactúa con receptores de prostaglandina en células parietales del interior del estómago, lo cual reduce la secreción gástrica de ácido. Además, el *misoprostol* tiene un efecto citoprotector del tubo digestivo al estimular la producción de moco y bicarbonato. Esta combinación de reducción del ácido y efectos citoprotectores da al *misoprostol* una ventaja terapéutica única para contrarrestar la ulceración estomacal inducida por AINE. El *misoprostol* aumenta las concentraciones uterinas al interactuar con receptores de prostaglandina en el útero.

   b. **Efectos adversos:** El *misoprostol* tiene una advertencia de recuadro negro debido al riesgo potencial de inducir aborto (categoría de la FDA para el embarazo X). Por tanto, el fármaco está contraindicado en embarazadas. Otros efectos comunes son diarrea, dolor abdominal, manchado intermenstrual (en mujeres) y cefalea. Cuando se usa para fines no indicados como inducción del trabajo de parto, terminación del embarazo o maduración cervicouterina, el *misoprostol* puede causar complicaciones maternas o fetales como muerte, infección, lesión uterina y bradicardia fetal.

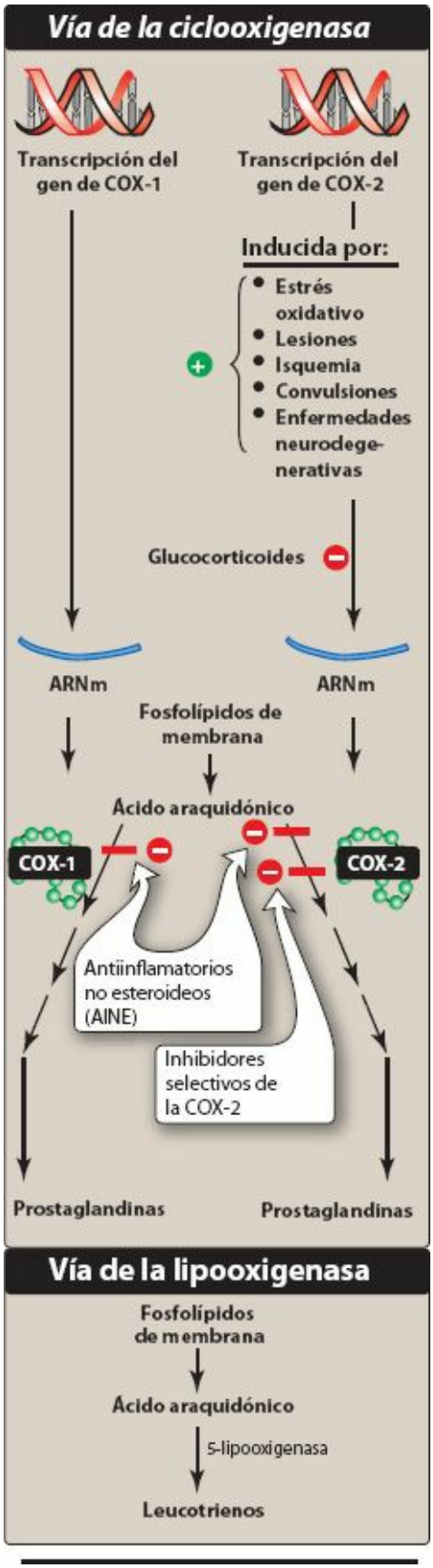


Figura 41.3
Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. COX, ciclooxigenasa.

2. Iloprost: El *iloprost*, un análogo sintético de la prostaciclina, o PGI_2, es un vasodilatador pulmonar muy potente que se usa para tratar la hipertensión arterial pulmonar. Imita los efectos de la prostaglandina natural en las células endoteliales. Cuando se inhala, el *iloprost* causa una reducción

significativa de la hipertensión pulmonar. El hecho de que este fármaco se administre por inhalación pulmonar representa una ventaja, debido a un efecto más localizado con menor disminución de la presión arterial sistémica. Sin embargo, su semivida media breve hace necesaria una administración frecuente (fig. 41.4).

a. Mecanismo de acción: El *iloprost* causa un descenso significativo de la resistencia arterial pulmonar con un aumento ulterior en el ín-dice cardíaco y el suministro de oxígeno. Estas acciones son mediadas por activación de los receptores IP (receptores de prostaciclina), lo cual aumenta la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. El *iloprost* también inhibe la producción de TXA_2.

b. Efectos secundarios: Mareo, cefalea, rubor y desmayo suelen ser los efectos más comunes (fig. 41.5). También pueden ocurrir broncoespasmo y tos después de la inhalación de *iloprost*.

3. Latanoprost, travoprost y bimatoprost: El *latanoprost* es un análogo de $PGF_{2\alpha}$ que está indicado para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión intraocular. El *travoprost* es un profármaco que se metaboliza al ácido libre activo. Se administran como soluciones oftálmicas una vez al día y son tan eficaces como el *timolol* o mejores para reducir la presión intraocular. El *bimatoprost* imita las prostamidas endógenas (prostaglandina-etanolamidas), de lo que resulta la misma reducción eficaz de la presión intraocular. Asimismo, el *bimatoprost* aumenta la prominencia, longitud y negrura de las pestañas, y se ha aprobado para el tratamiento de la hipotricosis de éstas.

a. Mecanismo de acción: al unirse a los receptores FP de prostaglandinas, *latanoprost* y *travoprost* aumentan el flujo de salida uveoescleral, lo que reduce la presión intraocular. Al parecer los efectos del *bimatoprost* son similares.

b. Efectos secundarios: entre las reacciones oculares se incluyen visión borrosa, cambio de color del iris (aumento de la pigmentación parda), aumento en el número y la pigmentación de las pestañas, irritación ocular y sensación de cuerpo extraño.

4. Alprostadilo: El *alprostadilo* es una PGE_1 producida de manera natural en algunos tejidos, como vesículas seminales y tejidos cavernosos, placenta, y conducto arterioso del feto. El *alprostadilo* puede usarse con fines terapéuticos para tratar la disfunción eréctil o para mantener el conducto arterioso abierto en neonatos con cardiopatías congénitas hasta que sea posible la cirugía. La PGE_1 mantiene la permeabilidad del conducto arterioso durante el embarazo. Ese conducto se cierra poco después del parto para establecer la circulación sanguínea normal entre los pulmones y el corazón. La infusión del fármaco mantiene el conducto abierto como estaba de manera natural durante la gestación; esto da tiempo hasta que la corrección quirúrgica sea posible.

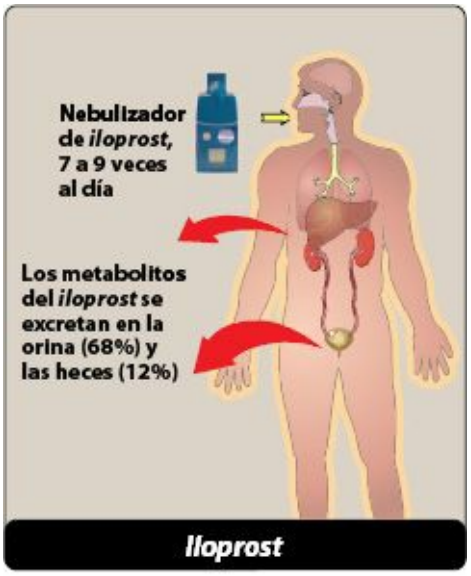


Figura 41.4
Administración y destino de iloprost.

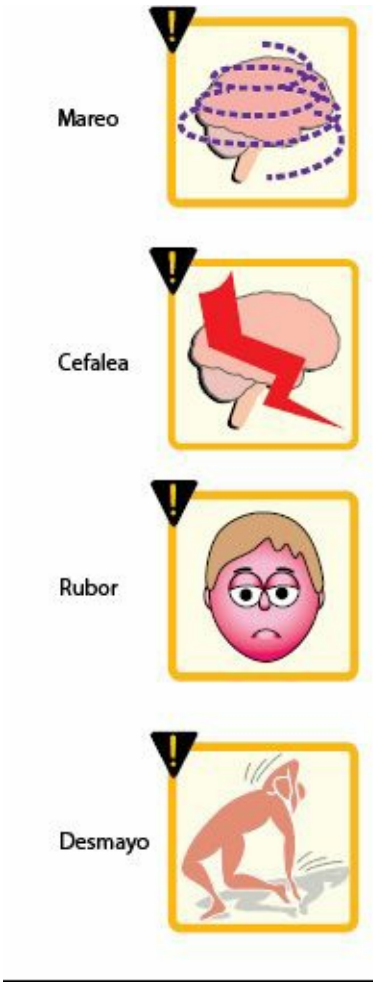


Figura 41.5
Algunas reacciones adversas al iloprost.

a. Mecanismo de acción: La administración local de *alprostadilo* en la uretra (supositorio) o en los cuerpos cavernosos (inyección) puede inducir una erección apropiada para el coito. Estos efectos son mediados por un incremento en el cAMP intracelular que causa la activación de proteína cinasa y la relajación del músculo liso. La sangre queda atrapada por la relajación de

los músculos lisos trabeculares y la dilatación de las arterias cavernosas.

b. Efectos secundarios: Cuando se usa en el tratamiento de la disfunción eréctil, el *alprostadilo* puede causar hipotensión sintomática, mareo y síncope. Entre las reacciones adversas locales se incluyen dolor peniano, uretral y testicular; erecciones prolongadas; y priapismo. Se han informado apnea, fiebre, sepsis y convulsiones con el uso intravenoso (i.v.) en neonatos.

5. Lubiprostona: La *lubiprostona* es un derivado de PGE_1 usado para tratar el estreñimiento idiopático crónico y el síndrome de intestino irritable con estreñimiento.

a. Mecanismo de acción: La *lubiprostona* estimula los canales de cloruro (ClC-2) en las células luminales del epitelio intestinal, con lo que aumenta la secreción de líquido intestinal. La mayor concentración de cloruro dentro de la luz intestinal ablanda las heces y eleva la motilidad intestinal.

b. Efectos secundarios: El efecto adverso más común de la *lubiprostona* son náuseas (fig. 41.6), que pueden disminuir si el fármaco se toma con alimento. Diarrea dependiente de la dosis es la segunda reacción adversa que más se informa, seguida por cefalea y dolor abdominal.

III. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los AINE son un grupo de fármacos químicamente distintos, que difieren en sus acciones antipirética, analgésica y antiinflamatoria. Actúan principal-mente al inhibir las enzimas ciclooxigenasas que catalizan el primer paso en la biosíntesis de prostanoides. Esto da lugar a que disminuya la síntesis de prostaglandinas y tiene efectos benéficos, pero también perjudiciales. La detección de fenómenos cardiovasculares graves asociados con los inhibidores de la COX-2 ha llevado a retirar del mercado los fármacos *rofecoxib* y *valdecoxib* (el *celecoxib* todavía puede utilizarse para los pacientes con AR). Además, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ha exigido que se actualice el etiquetado de los AINE tradicionales y del *celecoxib* para incluir lo siguiente: *1)* una advertencia sobre los riesgos potenciales de fenómenos trombóticos cardiovasculares graves, infarto de miocardio e ictus, que pueden ser letales; además, una advertencia de que el riesgo puede aumentar si se prolonga su administración, y que los pacientes con patología cardiovascular o factores de riesgo para la misma pueden presentar un mayor riesgo; *2)* una advertencia de que su administración está contraindicada para el tratamiento del dolor perioperatorio en la cirugía de derivación aortocoronaria, y *3)* un aviso de que existe un mayor riesgo de efectos gastrointestinales (GI) importantes, como hemorragias, úlceras y perforación del estómago o el intestino, potencialmente letales. Estos fenómenos pueden ocurrir en cualquier momento y sin síntomas premonitorios. Los ancianos tienen un mayor riesgo de fenómenos GI graves. En cambio, el *AAS* ha demostrado ser beneficioso en la prevención primaria y secundaria de los episodios cardiovasculares y se utiliza más comúnmente para este fin que para controlar el dolor.



Figura 41.6
Algunas reacciones adversas
a la lubiprostona.

A. Ácido acetilsalicílico y otros derivados del ácido salicílico

El *ácido acetilsalicílico (AAS)*, el prototipo tradicional de AINE, fue aprobada oficialmente por la FDA en 1939. Es el AINE que se utiliza más habitualmente y el arquetipo con el que se comparan los demás antiinflamatorios.

1. **Mecanismo de acción:** El *AAS* es un ácido orgánico débil, peculiar entre los AINE porque acetila irreversiblemente (y, por lo tanto, inactiva) la ciclooxigenasa (fig. 41.7. Los otros AINE, incluido el salicilato, son inhibidores reversibles de la ciclooxigenasa. El *AAS* es desacetilado rápidamente por las esterasas en el organismo y se produce salicilato, que posee acciones antiinflamatoria, antipirética y analgésica. Los efectos antipirético y antiinflamatorio del salicilato se deben principalmente a que bloquea la síntesis de prostaglandinas en los centros termorreguladores hipotalámicos y en los objetivos periféricos. Además, al disminuir la síntesis de prostaglandinas, el salicilato también previene la sensibilización de los receptores nociceptivos frente a los estímulos mecánicos y químicos. El *AAS* también puede reducir los estímulos dolorosos a nivel subcortical (tálamo e hipotálamo).

2. **Acciones:** Los AINE, incluido el *AAS*, tienen tres efectos terapéuticos principales: reducen la inflamación (antiinflamatorio), el dolor (analgésico) y la fiebre (antipirético) (fig. 41.8). Sin embargo, como se expone más adelante en esta sección, no todos los AINE poseen la misma potencia en cada una de estas acciones.

   a. **Acción antiinflamatoria:** Como el *AAS* inhibe la actividad de la ciclooxigenasa, reduce la formación de prostaglandinas y, por lo tanto, modula aquellos aspectos de la inflamación en los que las prostaglandinas actúan de mediadoras. El *AAS* inhibe la inflamación en la artritis, pero no detiene la progresión de la enfermedad ni induce su remisión.

   b. **Acción analgésica:** Se cree que la prostaglandina E_2 (PGE_2) sensibiliza las terminaciones nerviosas a la acción de la bradicinina, histamina y otros mediadores químicos que se liberan localmente en el proceso inflamatorio. Así pues, al disminuir la síntesis de PGE_2, el *AAS* y otros AINE reducen la sensación de dolor. Los salicilatos se utilizan principalmente para el tratamiento del dolor de baja o moderada intensidad que proviene de trastornos osteomusculares, más que el dolor de tipo visceral. Las combinaciones de opioides y AINE son eficaces para tratar el dolor causado por los procesos malignos.

c. **Acción antipirética:** La fiebre aparece cuando se eleva el punto de ajuste del centro termorregulador hipotalámico anterior, que puede deberse a la estimulación de la síntesis de PGE_2 cuando un agente endógeno productor de fiebre (pirógeno), como una citocina, es liberado por los leucocitos activados por una infección, hipersensibilidad, procesos malignos o inflamación. Los salicilatos disminuyen la temperatura corporal en los pacientes con fiebre debido a que impiden la síntesis y liberación de PGE_2. El *AAS* reajusta el «termostato», lo normaliza y disminuye rápidamente la temperatura corporal en los pacientes con fiebre, ya que hace aumentar las pérdidas de calor por vasodilatación periférica y sudoración. El *AAS* carece de efectos sobre la temperatura corporal normal.

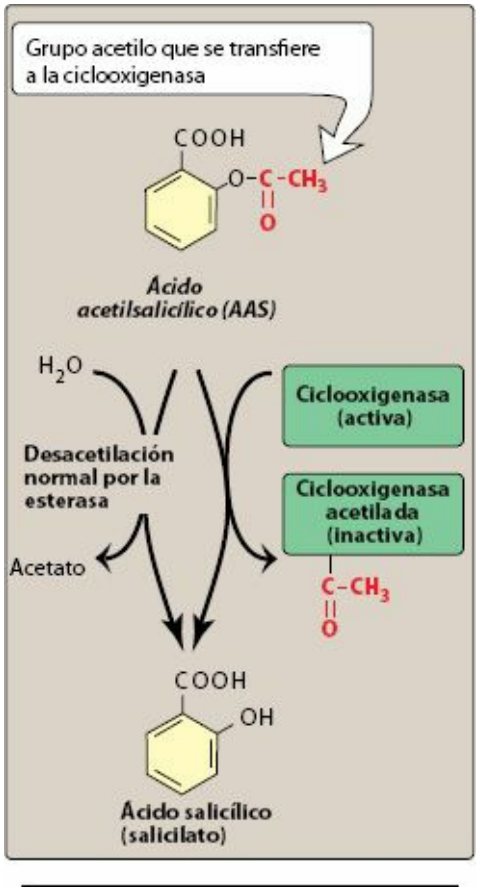


Figura 41.7
Metabolismo del AAS y acetilación de la ciclooxigenasa por el AAS.

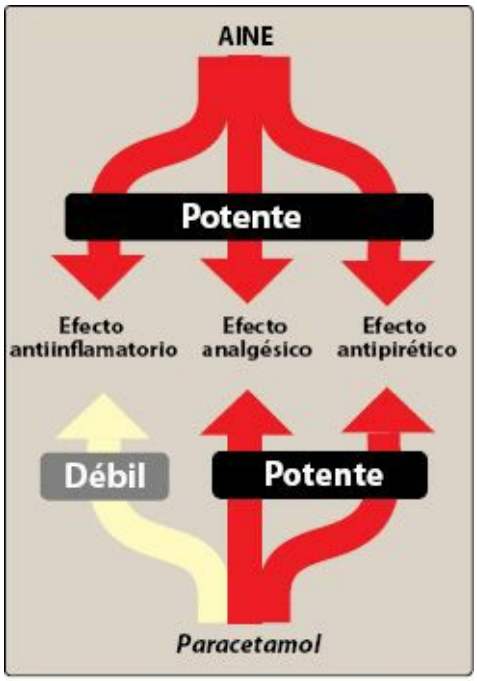


Figura 41.8
Acciones de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el paracetamol.

d. Acciones respiratorias: A dosis terapéuticas, el *AAS* aumenta la ventilación alveolar. [Nota: los salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa e inducen un aumento de CO_2 y respiratorio.] Las dosis más elevadas actúan directamente sobre el centro respiratorio bulbar, con hiperventilación y alcalosis respiratoria, que habitualmente queda bien compensada por el riñón. A concentraciones tóxicas se produce una parálisis respiratoria central, acompañada de acidosis respiratoria por la producción continuada de CO_2.

e. Efectos gastrointestinales: Normalmente, la prostaciclina (PGI_2) inhibe la secreción de ácido gástrico, mientras que PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ estimulan la síntesis del moco protector en el estómago e intestino delgado. En presencia del *AAS* no se forman estos prostanoides, aumenta la secreción ácida gástrica y disminuye el moco protector, ocasionando molestias epigástricas, úlceras, hemorragias y anemia ferropénica. Las dosis de *AAS* de 1 a 4,5 g/día pueden provocar la pérdida diaria de 2 a 8 ml de sangre por las heces. Los preparados tamponados y con cubierta entérica sólo son marginalmente útiles para combatir este problema. Los fármacos que se utilizan para la prevención de las úlceras gástricas y/o duodenales incluyen el derivado de la PGE_1 *misoprostol* y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) *esomeprazol*, *lansoprazol*, *dexlanzoprazol*, *omeprazol, pantoprazol* y *rabeprazol*. Los IBP pueden utilizarse también para el tratamiento de las úlceras inducidas por los AINE y son especialmente apropiados si el paciente debe continuar el tratamiento con estos fármacos. Los antihistamínicos H_2 (*cimetidina, famotidina*, *nizatidina* y *ranitidina*) alivian la dispepsia producida por los AINE, pero pueden enmascarar graves problemas GI y es posible que no sean tan eficaces como los IBP para curar las úlceras y prevenir su formación.

f. Efecto sobre las plaquetas: El TXA_2 favorece la agregación plaquetaria, mientras que PGI_2 la reduce. Las dosis bajas (81 a 325 mg al día) de *AAS* pueden inhibir irreversiblemente la producción de tromboxano en las plaquetas por acetilación de la ciclooxigenasa (v. fig. 41.9). Como las plaquetas carecen de núcleo, no pueden sintetizar nueva enzima, y la falta de

tromboxano persiste durante toda la vida de la plaqueta (3-7 días). A consecuencia del descenso del TXA_2, disminuye la agregación plaquetaria (el primer paso en la formación del trombo), y se produce un efecto anticoagulante asociado al alargamiento del tiempo de sangría. Finalmente, el *AAS* inhibe también la ciclooxigenasa en las células endoteliales, y disminuye la formación de PGI_2; sin embargo, estas células poseen núcleos capaces de resintetizar nueva ciclooxigenasa.

g. Acciones sobre el riñón: Los inhibidores de la ciclooxigenasa impiden la síntesis de PGE_2 y PGI_2, las prostaglandinas responsables de mantener el flujo sanguíneo renal, especialmente en presencia de vasoconstrictores circulantes (fig. 41.10). La disminución de la síntesis de prostaglandinas puede dar lugar a la retención de sodio y agua, y a edemas e hiperpotasemia en algunos pacientes. También puede aparecer una nefritis intersticial con todos los AINE, a excepción del *AAS.*

3. Usos terapéuticos

a. Uso antiinflamatorio, antipirético y analgésico: Los derivados del ácido salicílico se utilizan en el tratamiento de la gota, fiebre reumática, artrosis y AR. Los procesos comunes que requieren analgesia son cefaleas, artralgias y mialgias.

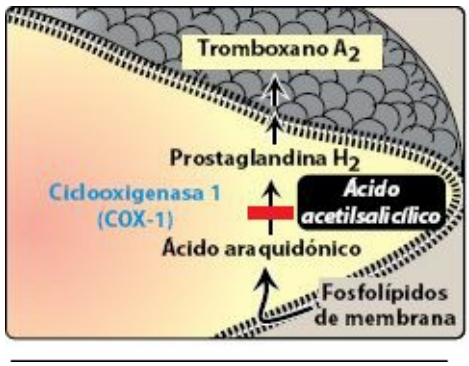


Figura 41.9
El ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa 1 plaquetaria.

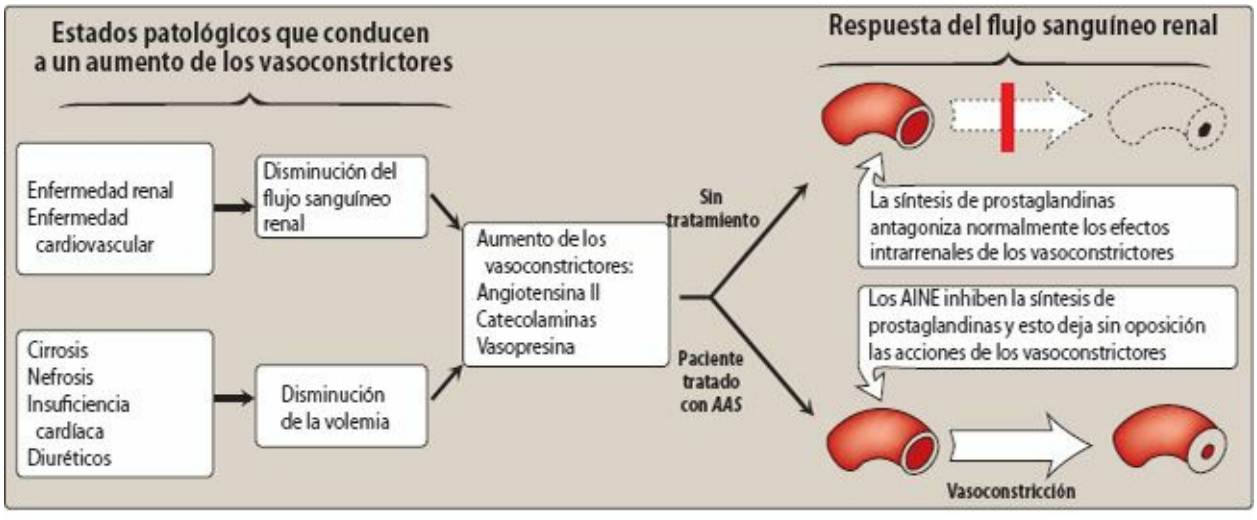


Figura 41.10
Efecto renal de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas producida por el *AAS.* AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

b. Aplicaciones externas: El *ácido salicílico* se usa tópicamente para el tratamiento de hiperqueratosis, callos y verrugas. El *salicilato de metilo* («aceite de gaulteria») se utiliza por vía externa como anti-irritante en linimentos.

c. Aplicaciones cardiovasculares: El *AAS* se utiliza para inhibir la agregación plaquetaria. A dosis bajas se emplea para: *1)* disminuir el riesgo de repetición de ataques de isquemia transitoria (AIT) e ictus o muerte en los individuos que han sufrido uno o varios episodios de AIT o ictus; *2)* reducir el riesgo de muerte en los pacientes con infarto agudo de miocardio; *3)* disminuir el riesgo de infarto de miocardio recurrente no letal y/o de fallecimiento en los pacientes con infartos previos o angina inestable; *4)* reducir el riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita en los pacientes con angina de pecho estable crónica; *5)* disminuir el riesgo cardiovascular en los pacientes sometidos a ciertos procedimientos de revascularización.

4. Farmacocinética

a. Administración y distribución: Después de la administración oral, los salicilatos no ionizados se absorben pasivamente en el estómago y el intestino delgado (la disolución de los comprimidos se favorece en el pH intestinal, más elevado). La absorción rectal es lenta y no fiable, pero es una vía útil en los niños que vomitan. Hay que evitar los salicilatos en los niños y adolescentes (menores de 20 años de edad) con infecciones víricas, como varicela o gripe, para prevenir el síndrome de Reye. Los salicilatos (excepto el *diflunisal*) atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta y se absorben a través de la piel íntegra (especialmente el *salicilato de metilo*).

b. Dosis: Los salicilatos presentan acción analgésica a dosis bajas, pero sólo a dosis altas tienen actividad antiinflamatoria (fig. 41.11). Por ejemplo, dos comprimidos de *AAS* de 325 mg cuatro veces al día producen analgesia, mientras que 12 a 20 comprimidos al día tienen efectos analgésicos y antiinflamatorios. Para la profilaxis a largo plazo del infarto de miocardio, la dosis es de 81 a 162 mg/día; en la AR o la artrosis, la dosis inicial es de 3 g/día; para la profilaxis del ictus, 50 a 325 mg/día; en los pacientes con infarto agudo de miocardio se emplea una dosis de 162 a 325 mg de aspirina sin cubierta entérica, masticada y deglutida de inmediato.

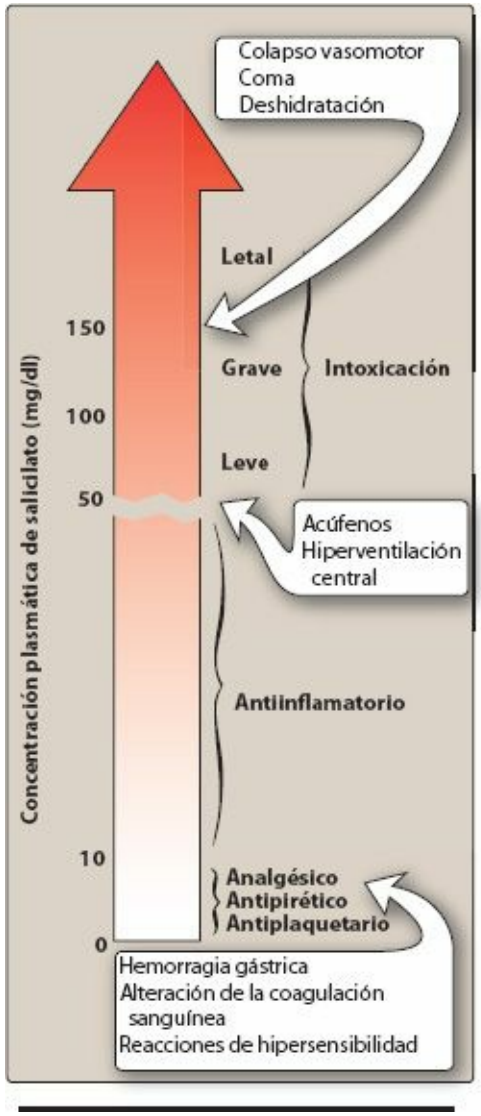


Figura 41.11
Efectos dependientes de la dosis del salicilato.

c. Metabolismo: A la dosis de 650 mg/día, el *AAS* hidrolizado a salicilato y ácido acético por esterasas en los tejidos y en la sangre (v. fig. 41.7). En el hígado, el salicilato se convierte en conjugados hidrosolubles que se eliminan rápidamente por el riñón, con una cinética de eliminación de primer orden y una semivida sérica de 3,5 h. A dosis antiinflamatorias (> 4 g/día) se satura la vía metabólica hepática y tiene lugar una cinética de orden cero, con una semivida de 15 h o más (figura 41.12). La saturación de las enzimas hepáticas requiere tratamiento durante varios días a 1 semana. Al ser un ácido orgánico, el salicilato se secreta a la orina y puede influir en la excreción del ácido úrico: a dosis bajas de *AAS*, disminuye la secreción de ácido úrico, mientras que aumenta a dosis altas. Debe controlarse periódicamente la función hepática y renal en los pacientes que siguen un tratamiento prolongado con altas dosis de *AAS*. Se evitará la administración de este fármaco a los pacientes con depuración de creatinina inferior a 10 ml/min.

5. Efectos adversos

a. Gastrointestinales: Los efectos GI más frecuentes de los salicilatos son molestias epigástricas, náuseas y vómitos. La microhemorragia GI es casi universal en los pacientes tratados con salicilatos. [Nota: el *AAS* es un ácido. Al pH gástrico, carece de carga eléctrica y llega fácilmente a las células de la mucosa, donde se ioniza (adquiere carga negativa) y queda

atrapado, produciendo una posible lesión directa de dichas células. El *AAS* debe tomarse con los alimentos y un gran volumen de líquidos, para disminuir la dispepsia. Además, se puede tomar simultáneamente *misoprostol* o un *IBP*.]

b. Hematológicos: La acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria reduce la concentración de TXA_2 en las plaquetas, y esto inhibe la agregación de éstas y prolonga el tiempo de sangría. Por este motivo, no debe tomarse *AAS* durante la semana anterior a una intervención. Cuando se administran salicilatos, posiblemente hay que reducir la dosis de anticoagulantes, y es necesario controlar y aconsejar cuidadosamente al paciente.

c. Respiratorios: A dosis tóxicas, los salicilatos causan depresión respiratoria y una combinación de acidosis respiratoria y metabólica descompensada.

d. Procesos metabólicos: Las grandes dosis de salicilatos desacoplan la fosforilación oxidativa. La energía que normalmente se utiliza para producir trifosfato de adenosina se disipa en forma de calor, y esto explica la hipertermia causada por los salicilatos cuando se toman en cantidades tóxicas.

e. Hipersensibilidad: Aproximadamente el 15% de los pacientes que toman *AAS* experimenta reacciones de hipersensibilidad. Los síntomas de alergia verdadera son urticaria, broncoespasmo o angioedema. Es raro el choque anafiláctico letal.

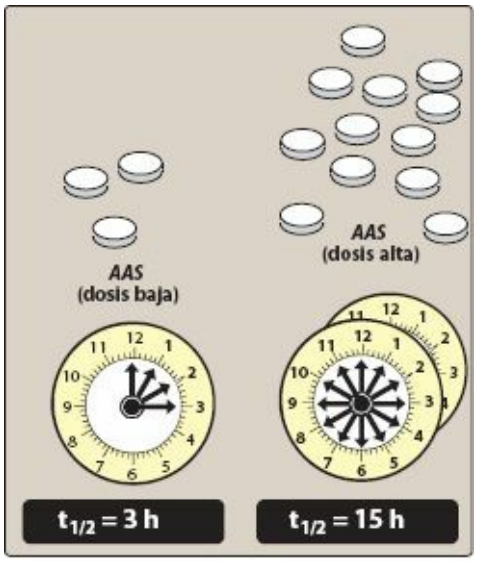


Figura 41.12
Efecto de las dosis sobre la semivida del *AAS*.

f. Síndrome de Reye: La administración de *AAS* u otros salicilatos en las infecciones víricas se ha asociado con una mayor incidencia del síndrome de Reye, que consiste en una hepatitis fulminante con edema cerebral, a menudo con desenlace fatal. Se observa especialmente en pediatría; por lo tanto, a estas edades hay que administrar *paracetamol,* en lugar de *AAS,* para reducir la fiebre. También es apropiado el *ibuprofeno.*

g. Interacciones farmacológicas: La administración simultánea de salicilatos con muchas clases de fármacos puede producir efectos adversos. Como el *AAS* puede hallarse en múltiples productos de venta sin receta, hay que aconsejar a los pacientes que lean el prospecto del preparado, para evitar las sobredosis. El salicilato está unido en un 80 a 90 % a las proteínas (albúmina) y puede desplazarse de su lugar de unión, con el consiguiente aumento de

concentración del salicilato libre; alternativamente, el *AAS* puede desplazar a otros fármacos muy unidos a las proteínas, como la *warfarina*, la *fenitoína* o el *ácido valproico*, e inducir así el aumento de las concentraciones libres del otro fármaco (fig. 41.13). Hay que evitar el uso crónico de *AAS* en los pacientes que reciben *probenecid* o *sulfinpirazona*, pues estos fármacos aumentan la excreción renal de ácido úrico, mientras que el *AAS* (< 2 g/día) disminuye la depuración de dicho ácido. Está contraindicada la administración simultánea de *ketorolaco* y *AAS* por el incremento del riesgo de hemorragias GI e inhibición de la agregación plaquetaria.

h. En el embarazo: El *AAS* se incluye en la categoría C de riesgo de la FDA durante el primer y el segundo trimestres del embarazo, y en la categoría D durante el tercer trimestre. Como los salicilatos se excretan también por la leche, debe evitarse el *AAS* durante el embarazo y la lactancia.

6. Toxicidad: La intoxicación por salicilatos puede ser ligera o grave. La forma leve se denomina salicilismo y se caracteriza por náuseas, vómitos, intensa hiperventilación, cefalea, confusión mental, mareos y acúfenos. Al administrar dosis más elevadas de salicilatos puede producirse una intoxicación grave (v. fig. 41.11). Los síntomas antedichos van seguidos de agitación, delirio, alucinaciones, convulsiones, coma, acidosis respiratoria y metabólica y muerte por insuficiencia respiratoria. Los niños son especialmente propensos a la intoxicación por salicilato. La ingestión de cantidades tan pequeñas como 10 g de *AAS* (o 5 ml de *salicilato de metilo*, este último empleado como antiirritante en los linimentos) puede producir la muerte en la edad infantil. El tratamiento del salicilismo incluye la medición de las concentraciones séricas de salicilato y del pH para determinar el tratamiento más adecuado. En los casos leves suele ser suficiente un tratamiento sintomático. El aumento del pH urinario favorece la eliminación del salicilato. En los casos graves hay que recurrir a la hidratación i.v., diálisis (peritoneal o hemodiálisis) y valoración frecuente con corrección del equilibrio acido-básico y electrolítico.

B. Derivados del ácido propiónico

El *ibuprofeno* fue el primero de esta clase de fármacos que estuvo disponible en Estados Unidos. Posteriormente se han añadido *naproxeno*, *fenoprofeno*, *ketoprofeno*, *flurbiprofeno* y *oxaprozina*. Todos estos fármacos poseen acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética; además, pueden alterar la función plaquetaria y alargar el tiempo de sangría. Han ganado una amplia aceptación en el tratamiento crónico de la AR y la artrosis, porque sus efectos GI son generalmente menos intensos que los del *AAS*. Estos fármacos son inhibidores reversibles de las ciclooxigenasas y, por lo tanto, al igual que el *AAS*, inhiben la síntesis de las prostaglandinas, pero no de los leucotrienos. Todos se absorben bien por v.o. y se encuentran casi totalmente unidos a la albúmina sérica. [Nota: la *oxaprozina* tiene la semivida más prolongada y se administra una vez al día.] Experimentan metabolismo hepático y se excretan por el riñón. Los efectos adversos más comunes son GI, desde dispepsia hasta hemorragias. También se han descrito efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC), como cefalea, acúfenos y mareos. El *ibuprofeno* se usa por vía i.v. para cerrar el conducto arterioso permeable. Al parecer tiene menos efectos adversos que la *indometacina* i.v.



Figura 41.13
Fármacos que interactúan con los salicilatos.

C. Derivados del ácido acético

Este grupo de fármacos incluye *indometacina, sulindaco* y *etodolaco*. Todos ellos tienen acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Actúan por inhibición reversible de la ciclooxigenasa. Generalmente no se utilizan como antipiréticos. A pesar de su potencia antiinflamatoria, la toxicidad de la *indometacina* limita su uso al tratamiento de la artritis gotosa aguda, la espondilitis anquilosante y la artrosis de cadera. El *sulindaco* es un profármaco inactivo que está estrechamente relacionado con la *indometacina.* Aunque es menos potente que ésta, tiene utilidad en el tratamiento de la AR, espondilitis anquilosante, artrosis y gota aguda. Las reacciones adversas del *sulindaco* son similares, aunque menos intensas, a las producidas por los otros AINE, incluida la *indometacina*. El *etodolaco* tiene efectos análogos a los de otros AINE. Los problemas GI son menos frecuentes.

D. Derivados del oxicam

Piroxicam y *meloxicam* se utilizan para tratar la AR, la espondilitis anquilosante y la artrosis. Su semivida es prolongada y permite administrarlos una vez al día. El fármaco original y sus metabolitos se excretan por la orina. Se detectan trastornos GI aproximadamente en el 20% de los pacientes tratados con *piroxicam.* El *meloxicam* inhibe la COX-1 y la COX-2, pero se une preferentemente a la COX-2; a dosis bajas o moderadas muestra menos trastornos GI que el *piroxicam.* Sin embargo, a dosis altas, el *meloxicam* es un AINE no selectivo, que inhibe la COX-1 y la COX-2. La excreción de *meloxicam* se realiza sobre todo a través de sus metabolitos, en proporciones equivalentes por la orina y las heces.

E. Fenamatos

El *ácido mefenámico* y el *meclofenamato* carecen de ventajas sobre otros AINE como antiinflamatorios. Sus efectos adversos, como diarrea, pueden ser intensos y se acompañan de inflamación intestinal. Se han descrito casos de anemia hemolítica.

F. Ácidos heteroarilacéticos

El *diclofenaco* y la *tolmetina* están autorizados para una administración prolongada en el tratamiento de la AR, la artrosis y la espondilitis anquilosante. El *diclofenaco* es más potente que la *indometacina* y el *naproxeno.* Se dispone también de una presentación oftálmica. El *diclofenaco* se acumula en el líquido sinovial, y la vía principal de excreción del fármaco y sus metabolitos es la renal. La *tolmetina* es un eficaz antiinflamatorio, antipirético y analgésico, con una semivida de 5 h. Se halla unido en un 99% a las proteínas plasmáticas, y sus metabolitos se eliminan por la orina. Las toxicidades de estos dos fármacos son similares a las de los otros AINE. El *ketorolaco* es un potente analgésico, pero tiene una moderada actividad antiinflamatoria. Está disponible para su administración por v.o., así como i.m., en el tratamiento del dolor posoperatorio, y para uso tópico en la conjuntivitis alérgica. El *ketorolaco* experimenta metabolismo hepático y el fármaco y sus metabolitos se eliminan por la orina. Está indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado o intenso durante períodos de hasta 5 días, tras la administración de la primera dosis por vía i.v. o i.m. en el consultorio médico o en el hospital. Hay que evitar este fármaco en pediatría y en los dolores leves; en los procesos crónicos la dosis no debe superar los 40 mg/día. El *ketorolaco* puede causar úlceras pépticas leales, hemorragias GI y/o perforación gástrica o intestinal.

G. Nabumetona

La *nabumetona* está indicada en el tratamiento de la AR y la artrosis. Presenta una baja incidencia de efectos adversos. Se metaboliza en el hígado al metabolito activo, que posee la acción antiinflamatoria, antipirética y analgésica. A continuación, el metabolito activo se transforma en el hígado en metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal. Este fármaco se ha de usar con precaución en los pacientes con trastornos hepáticos. Además, deben ajustarse las dosis si la depuración de creatinina es inferior a 50 ml/min.

H. Celecoxib

El *celecoxib* es significativamente más selectivo en la inhibición de la COX-2 que de la COX-1 (fig. 41.14). Esta selectividad contra COX-2 confiere una ventaja terapéutica sobre inhibidores de COX no selectivos, y permite el manejo apropiado de trastornos inflamatorios crónicos. De hecho, a las concentraciones que se alcanzan *in vivo,* el *celecoxib* no bloquea la COX-1. A diferencia de la inhibición de COX-1 por el *AAS* (rápida e irreversible), la inhibición de COX-2 depende del tiempo y es reversible. El *celecoxib* está aprobado para el tratamiento de la AR, la artrosis y el dolor, y como tratamiento coadyuvante de pacientes con poliposis adenomatosa familiar a fin de reducir el

número de pólipos colorrectales adenomatosos. A diferencia del *AAS*, el *celecoxib* no inhibe la agregación plaquetaria ni prolonga el tiempo de sangría. Tiene una eficacia similar a los AINE en el tratamiento del dolor y presenta un riesgo similar en cuanto a los fenómenos cardiovasculares. Se ha observado que al utilizar el *celecoxib* sin la administración concomitante de *AAS* se producen menos hemorragias GI y dispepsia; en cambio, este beneficio se pierde al agregar *AAS* al tratamiento. En los pacientes con alto riesgo de úlceras (antecedentes de enfermedad por úlcera péptica), puede ser necesario utilizar IBP junto con *celecoxib* o *AAS* para evitar las úlceras gástricas.

1. Farmacocinética: El *celecoxib* se absorbe fácilmente y alcanza su pico máximo al cabo de unas 3 h. Se metaboliza extensamente en el hígado por el citocromo P450 (CYP2C9) y se elimina por las heces y la orina. Su semivida es de 11 h aproximadamente; por lo tanto, suele administrarse una vez al día, aunque puede fraccionarse en dos tomas. La dosis diaria recomendada debe reducirse en un 50% en los pacientes con alteración hepática moderada. Debe evitarse el *celecoxib* en la afectación grave hepática o renal.

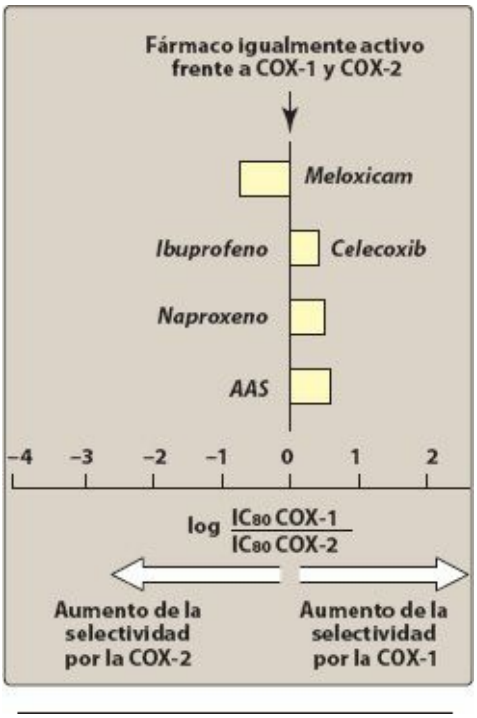


Figura 41.14
Selectividad relativa de algunos AINE utilizados habitualmente. Los datos se muestran en forma del logaritmo de su proporción de IC_{80} (concentración del fármaco que inhibe la ciclooxigenasa en un 80%).

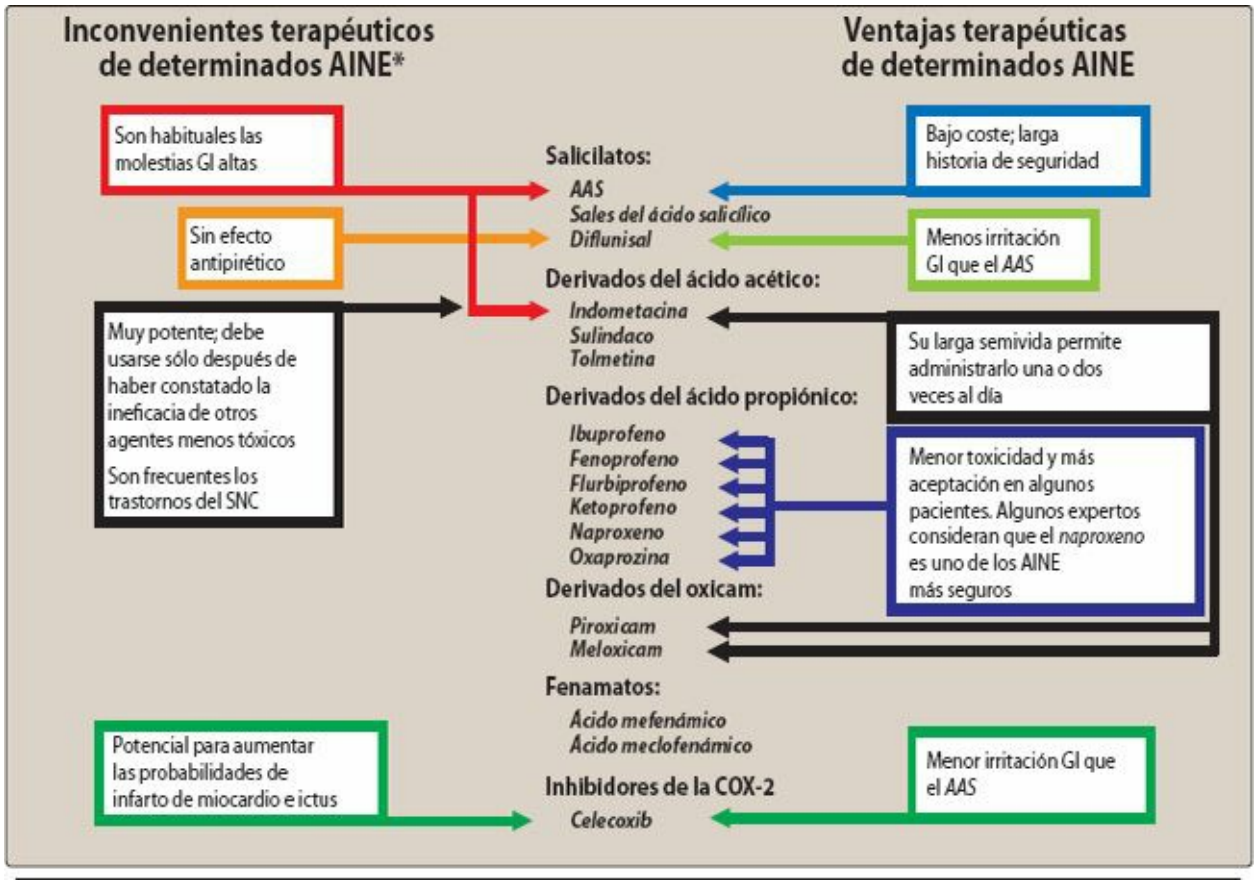


Figura 41.15
Resumen de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). *A excepción del *AAS*, los fármacos de este grupo pueden aumentar las posibilidades de infarto de miocardio e ictus.

2. **Efectos adversos:** Los efectos adversos más comunes son cefalea, dispepsia, diarrea y dolor abdominal. El *celecoxib* está contraindicado en los pacientes alérgicos a las sulfamidas. [Nota: si hay antecedentes de alergia a las sulfamidas, se recomienda administrar un AINE no selectivo junto con un IBP.] Al igual que con otros AINE, puede aparecer toxicidad renal. Debe evitarse la administración de *celecoxib* a los pacientes con insuficiencia renal crónica, cardiopatías importantes, hipovolemia y/o insuficiencia hepática. Los pacientes que han presentado reacciones alérgicas al *AAS* o a AINE no selectivos, pueden afrontar riesgos similares si reciben *celecoxib*. Los inhibidores de CYP2C9, como el *fluconazol*, la *fluvastatina* y el *zafirlukast*, pueden aumentar las concentraciones séricas de *celecoxib*. El *celecoxib* tiene la capacidad de inhibir la CYP2D6 y, como consecuencia, de elevar las concentraciones de algunos antagonistas adrenérgicos β (*propranolol*), antidepresivos (*amitriptilina*) y antipsicóticos (*risperidona*).

   En la figura 41.15 se resumen algunos de los beneficios e inconvenientes que presentan los miembros de la familia de AINE.

IV. PARACETAMOL

El *paracetamol* inhibe la síntesis de prostaglandinas en el SNC, acción que explica sus propiedades antipiréticas y analgésicas. Tiene un efecto menor sobre la ciclooxigenasa en los tejidos periféricos, y esto también explica su débil acción antiinflamatoria. El *paracetamol* no afecta a la función plaquetaria ni prolonga el tiempo de coagulación de la sangre. El paracetamol no se considera un AINE.

A. Usos terapéuticos

El *paracetamol* es un sustituto adecuado para los efectos analgésicos y antipiréticos del *AAS* en los pacientes con problemas gástricos, o bien si la prolongación del tiempo de sangría puede suponer un inconveniente, o cuando no se requiere la acción antiinflamatoria del *AAS*. El *paracetamol* es el analgésico-antipirético de elección en los niños con infecciones víricas o varicela (recuérdese que el *AAS* aumenta el riesgo del síndrome de Reye). El *paracetamol* no antagoniza los uricosúricos *probenecid* o *sulfinpirazona*; por lo tanto, puede utilizarse en los pacientes con gota.

B. Farmacocinética

El *paracetamol* se absorbe rápidamente en el tracto GI. Se produce un metabolismo significativo de primer paso en las células luminales del intestino y en los hepatocitos. En circunstancias normales, el *paracetamol* se conjuga en el hígado para formar metabolitos inactivos, glucuronados o sulfatados. Una porción del *paracetamol* se hidroxila para formar *N*-acetilbenzoiminoquinona, metabolito muy reactivo y potencialmente peligroso que reacciona con los grupos sulfhidrilo. A las dosis normales de *paracetamol*, dicho metabolito reacciona con el grupo sulfhidrilo del glutatión y forma una sustancia atóxica (fig. 41.16). El *paracetamol* y sus metabolitos se eliminan por la orina.

C. Efectos adversos

A las dosis terapéuticas normales, el *paracetamol* carece prácticamente de efectos adversos significativos. Con escasa frecuencia se observan exantemas cutáneos o reacciones alérgicas menores. Puede haber alteraciones mínimas de la cifra de leucocitos, habitualmente transitorias. La necrosis tubular renal y el coma hipoglucémico son complicaciones raras de la administración prolongada a dosis elevadas. Con las grandes dosis de *paracetamol*, el glutatión hepático disponible se agota, y el metabolito *N*-acetilbenzoiminoquinona reacciona con los grupos sulfhidrilo de las proteínas hepáticas y se forman enlaces covalentes (v. figura 41.16), con posibilidad de que se produzca una necrosis hepática, una complicación muy grave y potencialmente letal. Los pacientes con hepatopatía, hepatitis viral o antecedente de alcoholismo están en mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol. También puede aparecer una necrosis tubular renal. [Nota: la administración de *N*-acetilcisteína, que contiene grupos sulfhidrilo a los que se une el metabolito tóxico, puede salvar la vida del paciente si se administra en el plazo de 10 h a partir de la sobredosis.] Debe evitarse el *paracetamol* en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda controlar periódicamente las concentraciones de las enzimas hepáticas en los pacientes que reciben dosis elevadas de *paracetamol*.

V. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) se utilizan en el tratamiento de la AR, en la que enlentecen su curso, inducen la remisión y previenen la destrucción ulterior de las articulaciones y los tejidos afectados. Cuando un paciente recibe el diagnóstico de AR, se recomienda iniciar el tratamiento con FARME en el plazo de 3 meses del diagnóstico (además de AINE, dosis bajas de corticoesteroides, fisioterapia y ergoterapia). El tratamiento con FARME se inicia rápidamente para que ayude a detener el progreso de la enfermedad en los primeros estadios.

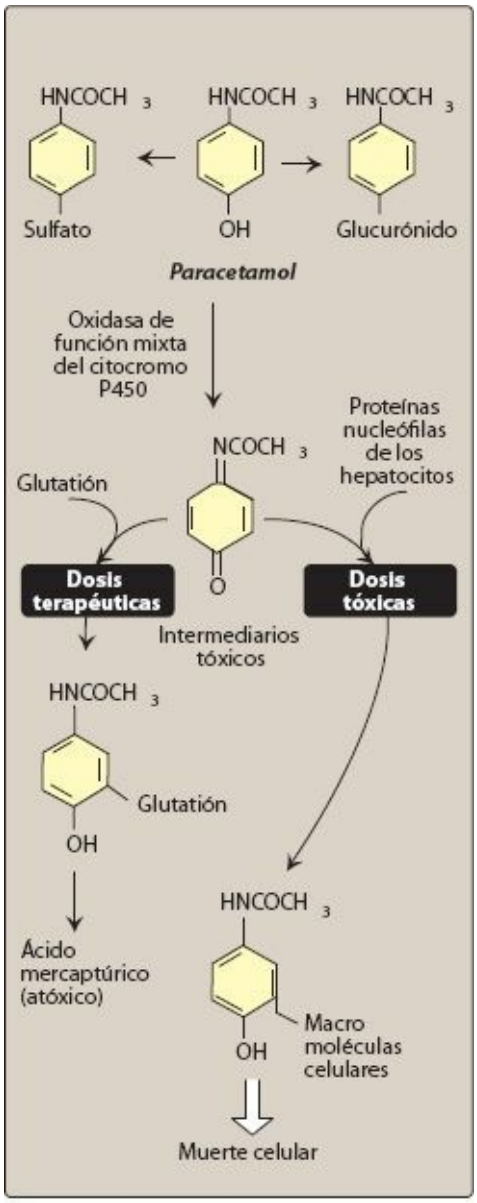


Figura 41.16
Metabolismo del *paracetamol*.

A. Elección del fármaco

No hay ningún FARME que sea eficaz y seguro en todos los pacientes. La mayoría de expertos inician el tratamiento FARME con uno de los fármacos tradicionales, como el *metotrexato* o la *hidroxicloroquina.* Estos fármacos son eficaces y generalmente bien tolerados, y sus perfiles de efectos adversos se conocen bien. Si la respuesta a los fármacos tradicionales es insuficiente, pueden emplearse otros FARME más recientes, como la *leflunomida,* la *anakinra* y los inhibidores del FNT (*adalimumab, etanercept,* e *infliximab*). Los tratamientos combinados son seguros y eficaces. En la mayoría de los casos se combina el *metotrexato* con otro FARME. En los pacientes que no responden al tratamiento combinado con *metotrexato* más inhibidores del FNT, u otras combinaciones, puede intentarse el empleo de *rituximab* o *abatacept.* La mayoría de estos fármacos están contraindicados en el embarazo.

B. Metotrexato

El *metotrexato,* solo o combinado, se ha convertido en la base del tratamiento para los pacientes con artritis reumatoide o psoriásica. El *metotrexato* enlentece la aparición radiológica de nuevas

erosiones en las articulaciones afectadas. La respuesta al *metotrexato* se produce 3 a 6 semanas después de haber iniciado el tratamiento. Es un fármaco inmunodepresor, lo que puede explicar su eficacia en este proceso autoinmune. Los otros FARME pueden añadirse al *metotrexato* si la respuesta a las dosis máximas de éste es parcial o nula. Las dosis de *metotrexato* empleadas en este tratamiento son mucho más bajas que las necesarias para la quimioterapia antineoplásica, y se administran una vez a la semana. Los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento con *metotrexato* para la AR son ulceraciones de las mucosas y náuseas. En la administración crónica pueden aparecer citopenias (en especial leucocitopenia), cirrosis hepática y un síndrome agudo semejante a la neumonía. [Nota: con la administración de *ácido folínico* una vez al día después del *metotrexato* se reduce la intensidad de los efectos adversos.] En contradicción con los temores iniciales, los efectos adversos inesperados han sido mínimos después de más de 20 años de controles; a pesar de ello, se recomienda efectuar exámenes periódicos.

C. Leflunomida

La *leflunomida* es un inmunomodulador que induce preferentemente un reposo celular de los linfocitos autoinmunes a través de su acción sobre la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH). La proliferación de los linfocitos proliferantes activados requiere una síntesis constante de ADN. Las pirimidinas y las purinas son los elementos de construcción del ADN, y la DHODH es necesaria para la síntesis de la pirimidina. Después de su biotransformación, la *leflunomida* se convierte en un inhibidor reversible de DHODH (fig. 41.17). La administración de este fármaco está autorizada para tratar la AR, en la que no sólo reduce el dolor y la inflamación que acompañan a la enfermedad, sino que también enlentece la progresión del daño estructural.

1. Farmacocinética: La *leflunomida* se absorbe bien por v.o. Se une extensamente a la albúmina (> 90%) y su semivida es de 14 a 18 días. [Nota: debido a su prolongada semivida, es necesario emplear dosis de ataque.] La *leflunomida* se convierte rápidamente en su metabolito activo. Los metabolitos se eliminan por la orina y las heces. El metabolito activo experimenta un reciclado enterohepático.

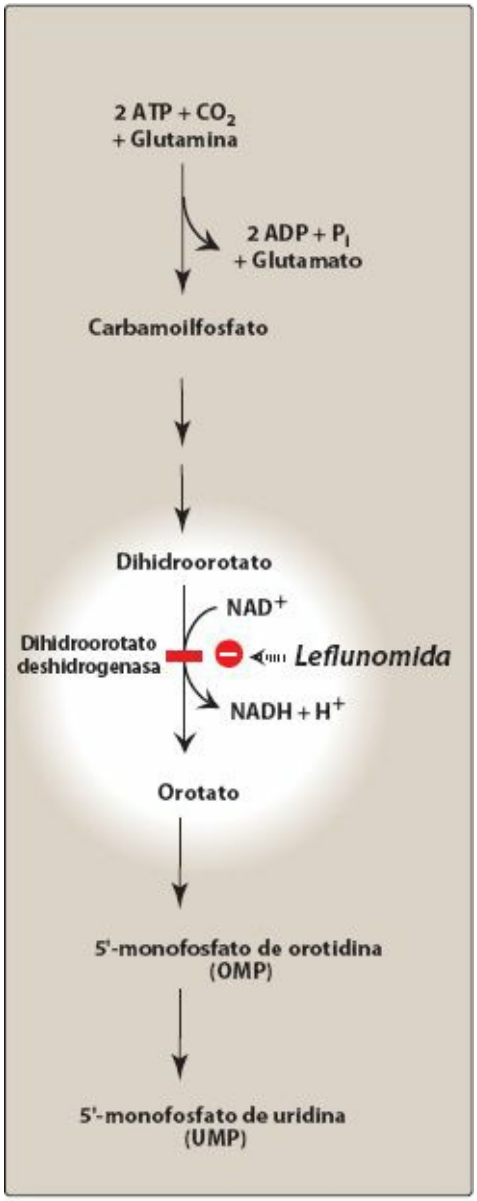


Figura 41.17
Lugar de acción de la *leflunomida*.

2. Efectos adversos. Los más frecuentes son cefalea, diarrea y náuseas. Otros son adelgazamiento, reacciones alérgicas que incluyen un síndrome semejante a la gripe, exantemas cutáneos, alopecia e hipopotasemia. La *leflunomida* es teratógena en animales de experimentación, por lo cual está contraindicada en las mujeres embarazadas o con posibilidad de estarlo. Debe utilizarse con precaución en los pacientes con hepatopatías, debido a que se elimina por vía renal y biliar. El control incluye los signos de infección, hemogramas completos y enzimas hepáticas.

D. Hidroxicloroquina

Este fármaco se utiliza también en el tratamiento del paludismo. Se emplea en las fases iniciales de la AR leve, y sus efectos adversos son relativamente escasos. Como monoterapia no enlentece el daño articular, por lo cual se utiliza a menudo en combinación con el *metotrexato.* En su mecanismo de acción puede intervenir la inhibición de la fosfolipasa A_2 y de la agregación plaquetaria, así como estabilización de la membrana, efectos sobre el sistema inmunitario y actividad antioxidante. Puede causar toxicidad renal.

E. Sulfasalazina

Se usa también en las fases iniciales de la AR leve, en combinación con *hidroxicloroquina* y *metotrexato*. Comienza su acción al cabo de 1 a 3 meses y se acompaña de leucocitopenia.

F. D-penicilamina

La *D-penicilamina*, un análogo del aminoácido cisteína, enlentece la progresión de la destrucción ósea y la AR. Se utiliza como tratamiento adicional de una pauta ya establecida con AINE/glucocorticoides; debe evitarse su administración a los pacientes ya sometidos a un tratamiento con FARME, debido a la aparición de efectos adversos graves (p. ej., discrasias sanguíneas o insuficiencia renal). El tratamiento prolongado con *D-penicilamina* se acompaña de efectos adversos graves, desde problemas dermatológicos hasta nefritis y anemia aplásica. [Nota: la *D-penicilamina* se utiliza como quelante en el tratamiento de la intoxicación por metales pesados. También tiene efectos beneficiosos en la cistinuria.]

G. Sales de oro

Los compuestos de oro, como los otros fármacos de este grupo, no pueden reparar las lesiones ya existentes, y sólo son capaces de prevenir otras nuevas. El preparado de oro actualmente disponible es la *auranofina*, que se administra por v.o. Tras ser captado por los macrófagos, este fármaco suprime la fagocitosis y la actividad enzimática lisosomal. De este modo retrasa el avance de la destrucción osteoarticular, y a los 3 a 6 meses pueden apreciarse sus efectos beneficiosos. Los reumatólogos utilizan con poca frecuencia las sales de oro, por la necesidad de controlar de cerca los efectos tóxicos graves (p. ej., mielodepresión) y por el costo del seguimiento.

H. Azatioprina

Como agente inmunosupresor, la *azatioprina* se usa por vía oral o parenteral en la profilaxis del rechazo de trasplante renal, y también es útil en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios, como artritis reumatoide, nefritis lúpica y artritis psoriásica. Es un análogo químico de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina. Se metaboliza a *6-mercaptopurina* en el hígado. La *azatioprina* puede combinarse con *ácido acetilsalicílico*, AINE o glucocorticoides en dosis bajas para el tratamiento de la artritis reumatoide. No se ha estudiado la combinación con otros FARME. En pacientes con actividad baja o nula de tiopurina S-metiltransferasa, se recomienda ajustar la dosis. Deben vigilarse de manera continua el recuento sanguíneo y el funcionamiento hepático en pacientes tratados con *azatioprina*. Es posible que los pacientes con AR tratados antes con agentes alquilantes, como *ciclofosfamida*, *clorambucilo* y *melfalán*, tengan un riesgo prohibitivo de neoplasia si se tratan con *azatioprina*. Debido al potencial mutágeno de este fármaco, las pacientes con AR deben evitar la *azatioprina* durante el embarazo o la lactancia.

I. Ciclofosfamida

La *ciclofosfamida* es un agente alquilante bifuncional relacionado con la *mecloretamina* (mostaza nitrogenada), a veces se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide (uso no aprobado). La *ciclofosfamida* produce efectos citotóxicos tanto en los linfocitos B como en los T, y suprime de manera selectiva la actividad de los linfocitos B. Se ha descrito decremento de la secreción de inmunoglobulina en pacientes tratados con dosis bajas de *ciclofosfamida* para enfermedades autoinmunitarias. El uso de *ciclofosfamida* en la artritis reumatoide modula la respuesta inmunitaria, con lo cual mejora las condiciones de la enfermedad. El fármaco es citotóxico para muchos tejidos, incluidos riñones y corazón. Asimismo, los efectos mielosupresores de la *ciclofosfamida* pueden elevar el riesgo de infección o hemorragia. Este fármaco es teratógeno y debe evitarse en el embarazo y la lactancia.

J. Glucocorticoides

Los glucocorticoides (v. cap. 26) son potentes fármacos antiinflamatorios de uso común en pacientes con artritis reumatoide durante el tiempo que los FARME tardan en comenzar a ser eficaces. Suelen usarse dosis hasta de 10 mg de prednisona. Es necesario realizar reducciones de la dosis y su interrupción oportunas para evitar los efectos adversos relacionados con su uso prolongado.

VI. TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La interleucina 1 y el FNT-α son citocinas proinflamatorias que intervienen en la patogenia de la AR. Cuando los macrófagos sinoviales secretan IL-1b y FNT-α, éstos estimulan las células sinoviales para que proliferen y sinteticen colagenasa, que degrada el cartílago, estimula la resorción ósea e inhibe la síntesis de proteoglucano. Se ha observado que los inhibidores del FNT (*etanercept*, *adalimumab* e *infliximab*) reducen los signos y síntomas de la AR, disminuyen la progresión del daño estructural y mejoran la función física; la respuesta clínica puede apreciarse en el plazo de 2 semanas de tratamiento. Si fracasa el tratamiento con un inhibidor del FNT, es adecuado realizar un ensayo con otro distinto. Muchos expertos consideran que la administración de un inhibidor del FNT más metotrexato debiera considerarse como el tratamiento estándar para los pacientes con artritis reumatoide o psoriásica. De hecho, los inhibidores del FNT pueden administrarse con cualquiera de los otros FARME, excepto la *anakinra*, un antagonista del receptor de IL-1. Los pacientes que reciben inhibidores del FNT tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones (tuberculosis, sepsis), micosis oportunistas y pancitopenia. A los pacientes que están recibiendo inhibidores del FNT no se les debe administrar vacunas con microorganismos vivos. Estos fármacos se han de utilizar con gran precaución en los individuos con insuficiencia cardíaca, dado que pueden empeorarla. Se ha observado un mayor riesgo de linfoma y otros cánceres con el uso de inhibidores de TNF-α. Sin embargo, ha sido difícil establecer el riesgo de neoplasias asociado a estos tratamientos, debido a que la incidencia es muy baja, y suelen administrarse junto con otras terapias. La falta de respuesta a un bloqueador de TNF no impide la respuesta a otro. Como en el caso de los FARME, la decisión de suspender un agente biológico a menudo puede tomarse en los tres meses que siguen al inicio del tratamiento.

A. Etanercept

Etanercept es una proteína de fusión, obtenida por ingeniería genética, que se une al FNT-α y bloquea su interacción con los receptores de FNT de la superficie celular. La administración de este fármaco está autorizada en los pacientes con AR moderada o grave, ya sea solo o combinado con *metotrexato*. También puede utilizarse en la AR juvenil de curso poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis. La combinación de *etanercept* y *metotrexato* es más eficaz para retrasar el progreso de la enfermedad, mejorar la función y lograr la remisión que la administración aislada de uno u otro fármaco (fig. 41.18). Al suspender la administración de *etanercept*, generalmente reaparecen los síntomas de artritis en el plazo de 1 mes.

1. **Farmacocinética:** El *etanercept* se administra por vía s.c. dos veces a la semana. El intervalo hasta alcanzar la máxima concentración sérica después de una inyección es de unas 72 h. Su semivida mediana es de 115 h.

2. **Efectos adversos:** El *etanercept* se tolera bien. No se han descrito acciones tóxicas ni presencia de anticuerpos. Sin embargo, puede producir inflamación local en el lugar de la inyección.

B. Infliximab

El *infliximab* es un anticuerpo monoclonal IgGK híbrido, compuesto de regiones humanas y murinas. El anticuerpo se une específicamente al FNT-α humano y neutraliza esta citocina. El *infliximab* está autorizado para usar en combinación con *metotrexato* en pacientes con AR que no responden adecuadamente a la monoterapia con este último. No está indicado su uso aislado porque se forman anticuerpos anti-*infliximab* y se reduce su eficacia. Otras indicaciones son la psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn, con o sin fístulas. [Nota: las concentraciones fecales de FNT-α son elevadas en pacientes con enfermedad de Crohn.]

1. Farmacocinética: El *infliximab* se administra por infusión durante al menos 2 h. Se distribuye en el compartimento vascular y tiene una semivida de 9,5 días. Se desconoce cuáles son su metabolismo y eliminación.

2. Efectos adversos: Se han observado reacciones a la infusión, como fiebre, escalofríos, prurito o urticaria. También se han descrito infecciones con neumonía, celulitis y otros procesos. Puede haber leucocitopenia, neutrocitopenia, trombocitopenia y pancitopenia. Queda por averiguar si el tratamiento con *infliximab* predispone a la aparición de un linfoma, proceso que se da con los fármacos inmunodepresores o inmunomodificadores. [Nota: el tratamiento con *infliximab* predispone a las infecciones, potencialmente letales.]

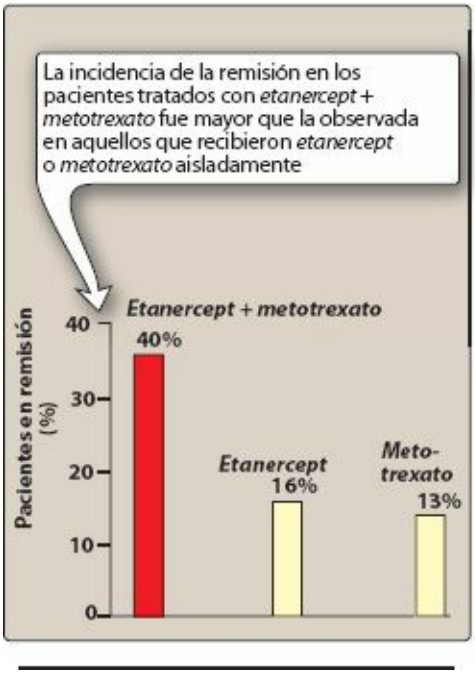


Figura 41.18
Incidencia de la remisión de los síntomas de artritis reumatoide después de 1 año de tratamiento.

C. Adalimumab

El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a los lugares del receptor de FNT-α humano, e interfiere en la actividad del FNT-α endógeno. Este fármaco está indicado para el tratamiento de la AR moderada o grave, ya sea como monoterapia o en combinación con *metotrexato*. También está indicado para la artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. El *adalimumab* se administra por vía s.c., semanal o quincenalmente. Puede producir cefalea, náuseas, exantemas, reacción en el punto de la inyección o aumento del riesgo de infecciones.

1. Farmacocinética: El *adalimumab* se administra por vía subcutánea semanal o cada dos semanas. La biodisponibilidad absoluta media es de 64% y las concentraciones en el líquido sinovial pueden alcanzar desde 31 hasta 96% de las concentraciones séricas.

2. Efectos adversos: Puede causar dolor de cabeza, náuseas, agranulocitosis, erupción cutánea, reacción en el sitio de la inyección, o un mayor riesgo de infección (es decir, infecciones del tracto urinario, de las vías respiratorias y sinusitis).

D. Golimumab

El *golimumab* neutraliza la actividad biológica del TNF-α al unirse a éste y bloquear su interacción con receptores de la superficie celular. Se une a las formas bioactivas solubles y transmembrana del TNF-α humano y, por tanto, se observa una reducción significativa en las respuestas proinflamatoria y autoinmunitaria.

1. Farmacocinética: Este compuesto se administra por vía subcutánea una vez al mes en combinación con *metotrexato* u otros FARME no biológicos.

2. Efectos adversos: El *golimumab* puede aumentar las enzimas hepáticas. De modo similar a como lo hacen otros inhibidores de TNF, este fármaco puede aumentar el riesgo de neoplasias e infecciones graves, incluidas tuberculosis e infecciones oportunistas. Entre las reacciones en el sitio de inyección comunes se incluyen edema, prurito y ardor.

E. Certulizumab pegol

Éste es un bloqueador de TNF-α único que contiene un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado y constituye un potente neutralizador de las acciones biológicas del TNF-α. No contiene una región fragmento cristalizable (Fc) y, por tanto, no fija complemento ni provoca citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo. El *certulizumab* se combina con polietilenglicol, y suele administrarse cada dos semanas combinado con *metotrexato*.

F. Anakinra

Los estímulos inflamatorios inducen la interleucina 1 (IL-1), que media en una variedad de respuestas inmunitarias, incluidas la degradación del cartílago y el estímulo de la resorción ósea. La *anakinra* es un antagonista del receptor de IL-1, pues al unirse al mismo impide su actividad. El tratamiento con *anakinra* reduce ligeramente los signos y síntomas de la AR moderada o gravemente activa en los pacientes adultos cuando han fracasado uno o más FARME. El fármaco puede utilizarse aisladamente o en combinación con FARME (a excepción de los inhibidores del FNT). Hay que vigilar los signos de infección (con este fármaco no se ha descrito la aparición de tuberculosis o infecciones oportunistas) y controlar las cifras absolutas de neutrófilos por la posibilidad de que surja una neutrocitopenia. Se administra por vía s.c. una vez al día si la función renal es normal, y a días alternos cuando existen trastornos renales moderados o graves.

G. Abatacept

Para que se activen los linfocitos T son necesarias dos interacciones: *1)* la célula presentadora del antígeno (macrófagos o células B) debe interactuar con el receptor en la célula T, y *2)* la proteína CD80/CD86 de la célula presentadora del antígeno debe interactuar con la proteína CD28 de la célula T. El resultado es la activación de los linfocitos T, responsables de la liberación de citocinas proinflamatorias y del mantenimiento de la inflamación en la AR. Sin embargo, los linfocitos T contienen otra proteína, CTLA4, que puede unirse con la proteína CD80/86 hallada en la célula

presentadora del antígeno; de hecho, CTLA4 tiene mayor afinidad que CD28 por CD80/86. La unión de CTLA4 a CD80/86 provoca la desactivación del linfocito T. El *abatacept* es una proteína de fusión recombinante soluble que está compuesta por el dominio extracelular de la CTLA4 humana y compite con CD28 por la unión a CD80/CD86, impidiendo la plena activación de la célula T. Este fármaco está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica mayor, enlentecer la progresión del daño estructural y mejorar la función física en los pacientes adultos con AR moderada o grave cuando ha fracasado el tratamiento con FARME como el *metotrexato* o inhibidores del FNT. El *abatacept* puede utilizarse solo o con FARME, excepto los inhibidores del FNT o la *anakinra.*

1. **Farmacocinética:** La dosis recomendada se basa en el peso corporal y se administra en infusión i.v. durante 30 min, 2 y 4 semanas después de la primera infusión, y cada 4 semanas a continuación. Deben vigilarse las reacciones a la infusión. La semivida terminal del fármaco en los pacientes con AR a quienes se administran dosis múltiples de 10 mg/kg es de 13 días (intervalo, 8-25 días).

2. **Efectos adversos:** Los más frecuentes son cefalea, infecciones respiratorias de vías altas, nasofaringitis y náuseas. No se recomienda la administración simultánea de inhibidores del FNT o *anakinra*, debido al aumento del riesgo de que aparezcan infecciones graves.

H. Rituximab

Los linfocitos B derivan de la médula ósea y son necesarios para que se produzca una respuesta inmunológica eficaz. Sin embargo, en la AR las celulas B pueden perpetuar el proceso inflamatorio sinovial: *1)* al activar los linfocitos T; *2)* al producir autoanticuerpos, como anti-CCP (anticuerpo peptídico citrulinado anticíclico) y factor reumatoide, y *3)* al producir citocinas proinflamatorias, como FNT-α e IL-1. El *rituximab* es un anticuerpo monoclonal híbrido murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que se dirige contra el antígeno CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B, tanto normales como malignos, y causa el agotamiento de estas células. El fármaco está indicado para una administración combinada con *metotrexato,* a fin de reducir los signos y síntomas en pacientes adultos con AR moderada o grave cuando ha fracasado la administración de uno o más inhibidores del FNT.

1. **Farmacocinética:** El *rituximab* se administra en dos infusiones i.v. de 1.000 mg, con 2 semanas de diferencia. Media hora antes de cada infusión se administran 100 mg i.v. de *metilprednisolona*, o su equivalente, para reducir la intensidad de las reacciones a la infusión. La semivida de eliminación terminal media después de la segunda dosis es de 19 días.

2. **Efectos adversos:** Las reacciones a la infusión (urticaria, hipotensión o angioedema) son los principales trastornos que provoca este fármaco y aparecen típicamente durante la primera dosis. Se puede interrumpir la infusión y tratar al paciente con vasopresores, antihistamínicos y líquidos. Si ha de continuar la infusión, se reducirá la velocidad en un 50% después que se hayan resuelto completamente los síntomas.

VII. FÁRMACOS QUE SE EMPLEAN EN EL TRATAMIENTO DE LA GOTA

La gota es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de concentraciones sanguíneas elevadas de ácido úrico. La hiperuricemia puede conducir al depósito de cristales de urato sódico en los tejidos, especialmente en las articulaciones y el riñón. En el ser humano, el urato sódico es el producto terminal del metabolismo de las purinas. El depósito de cristales de urato inicia el proceso inflamatorio, con infiltración de granulocitos que fagocitan dichos cristales (fig. 41.19). Este proceso genera metabolitos oxigenados que lesionan los tejidos, y se liberan enzimas lisosómicas que

provocan una respuesta inflamatoria. Además, aumenta la producción de lactato en los tejidos sinoviales. El resultante descenso local del pH favorece el depósito continuado de cristales de urato. La causa de la hiperuricemia es una sobreproducción de ácido úrico en relación con la capacidad del paciente para excretarlo. La mayoría de las estrategias empleadas en la gota tratan de reducir la concentración de ácido úrico por debajo de su punto de saturación (< 6 mg/dl), evitando así que se depositen los cristales de urato. Para ello se puede: *1)* interferir en la síntesis del ácido úrico con *alopurinol*; *2)* aumentar la excreción del ácido úrico con *probenecid* o *sulfinpirazona*; *3)* inhibir la entrada de leucocitos en la articulación afectada con *colchicina*, o *4)* administrar AINE.

A. Tratamiento del ataque agudo de gota

Los ataques agudos de gota pueden producirse por una serie de circunstancias, como el consumo excesivo de alcohol, una dieta rica en purinas o las afecciones renales. Los ataques agudos se tratan con *indometacina* para reducir la llegada de granulocitos a la zona afectada; otros AINE diferentes de la *indometacina* son también eficaces para reducir el dolor y la inflamación. [Nota: el *AAS* está contraindicado porque compite con el ácido úrico por el mecanismo de secreción de ácidos en el túbulo proximal renal.] La dosis inicial de AINE se aumentará al doble en las primeras 24 a 48 h (hay que mantener el intervalo de administración recomendado para cada fármaco) y luego se reducirá en los días siguientes. La administración intraarticular de glucocorticoides (cuando sólo hay una o dos articulaciones afectadas) también es apropiada en la situación aguda. Los pacientes son candidatos al tratamiento profiláctico si han sufrido más de dos ataques al año, o bien si el primer ataque es intenso o se complica con cálculos renales, o la concentración de urato sérico es mayor de 10 mg/dl, o la excreción urinaria de uratos supera los 1.000 mg/día.

B. Tratamiento de la gota crónica

La gota crónica puede producirse por: *1)* un defecto genético con aumento de la tasa de síntesis de purinas; *2)* un defecto renal; *3)* el síndrome de Lesch-Nyhan, o *4)* una producción excesiva de ácido úrico en relación con la quimioterapia antineoplásica. Las estrategias de tratamiento para la gota crónica incluyen la administración de fármacos uricosúricos que aumentan la excreción de ácido úrico e inducen el descenso de su concentración en el plasma, y el empleo de *alopurinol*, que es un inhibidor selectivo de los pasos finales en la biosíntesis del ácido úrico. Los uricosúricos son fármacos de primera línea para los pacientes con gota asociada a una menor excreción urinaria de ácido úrico. El *alopurinol* es preferible en los pacientes con síntesis excesiva de ácido úrico, o bien con antecedentes de cálculos de ácido úrico o insuficiencia renal.

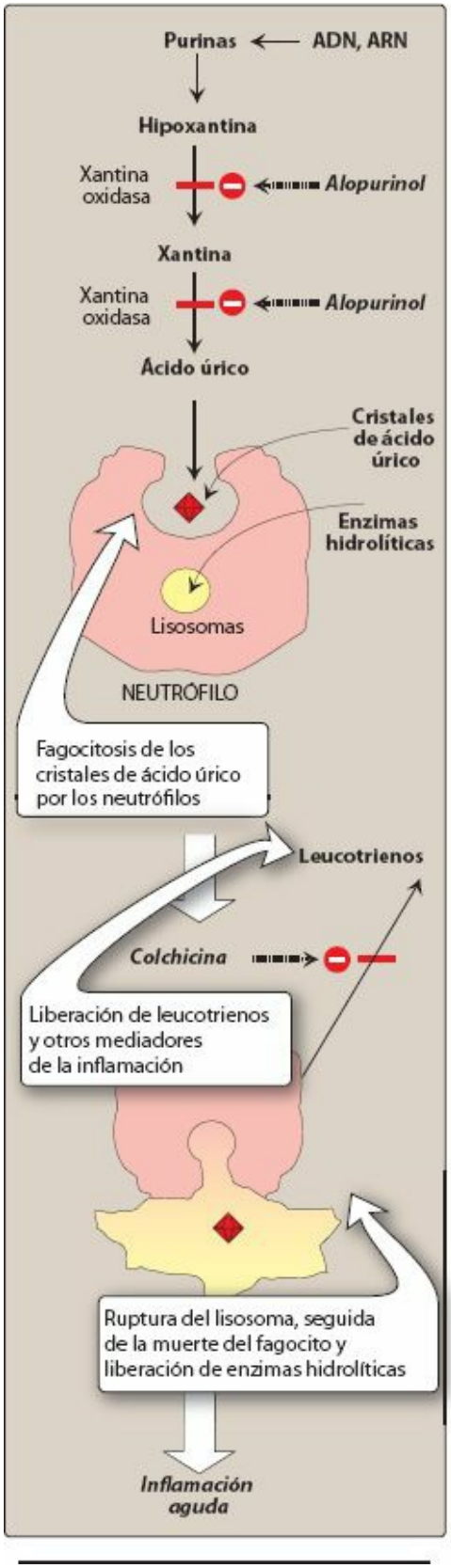


Figura 41.19
Papel del ácido úrico en la inflamación gotosa.

C. Colchicina

La *colchicina*, un alcaloide vegetal, se ha utilizado en los ataques agudos de gota y en la gota crónica. No es un uricosúrico ni un analgésico, aunque alivia el dolor en los ataques agudos. La *colchicina* no previene la progresión de la gota a una artritis gotosa aguda, pero tiene un efecto profiláctico supresor que reduce la frecuencia de los ataques agudos y alivia el dolor.

1. **Mecanismo de acción:** La *colchicina* se une a la tubulina, una proteína microtubular, y la despolimeriza. Esto altera las funciones celulares, como la movilidad de los granulocitos, y disminuye su desplazamiento hacia el área afectada. Además, bloquea la división celular al unirse al huso mitótico. Inhibe también la síntesis y liberación de leucotrienos (v. fig. 41.19).

2. **Usos terapéuticos:** La actividad antiinflamatoria de la *colchicina* es específica para la gota y alivia el ataque agudo en el plazo de 12 h. [Nota: para que sea eficaz, la *colchicina* debe administrarse en las primeras 24 a 48 h tras el comienzo del ataque.] Los AINE han reemplazado en gran parte a la *colchicina* en el tratamiento de los ataques agudos de gota, y ésta se utiliza actualmente para la profilaxis de los ataques recurrentes, y logra evitarlos en más del 80% de los casos.

3. **Farmacocinética:** La *colchicina* se administra por v.o. y se absorbe rápidamente en el tracto GI. También está disponible en combinación con *probenecid* (v. más adelante). La *colchicina* experimenta un reciclaje enterohepático y se elimina sin cambios por las heces y la orina. Debe evitarse si la depuración de creatinina es inferior a 10 ml/min.

4. **Efectos adversos:** El tratamiento con *colchicina* puede causar náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarrea (fig. 41.20). La administración crónica puede conducir a miopatías, neutrocitopenia, anemia aplásica y alopecia. No debe usarse en el embarazo y se utilizará con precaución en la insuficiencia hepática o renal y en los procesos cardiovasculares. Es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes que reciben inhibidores de CYP3A4 como *claritromicina*, *itraconazol*, *cetoconazol*, *nefazodona*, *telitromicina* e inhibidores de proteasa. Se han informado dosis letales de apenas 7 a 10 mg (la dosis máxima para la profilaxis de exacerbaciones de gota es de 1.2 mg en 24 h y 1.8 para el tratamiento).

D. Alopurinol

El *alopurinol* es un análogo de las purinas. Reduce la producción de ácido úrico al inhibir competitivamente los dos pasos finales de la biosíntesis de este ácido, catalizados por la xantina oxidasa (v. fig. 41.19). [Nota: el ácido úrico es menos hidrosoluble que sus precursores. Cuando se inhibe la xantina oxidasa, los derivados purínicos circulantes (xantina e hipoxantina) son más solubles y, por lo tanto, es menos probable que precipiten].

1. **Usos terapéuticos:** El *alopurinol* es eficaz en el tratamiento de la hiperuricemia primaria de la gota y en la hiperuricemia secundaria a otras afecciones, como la asociada a ciertos procesos malignos (en los que se producen grandes cantidades de purinas, particularmente después de la quimioterapia) o en la patología renal. El *alopurinol* es el fármaco de elección en los pacientes con antecedentes de cálculos renales o con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

2. **Farmacocinética:** El *alopurinol* se absorbe completamente tras la administración oral. Su metabolito primario es la aloxantina (oxipurinol), que también inhibe la xantina oxidasa y tiene una semivida de 15 a 18 h; la semivida del *alopurinol* es de 2 h. Por lo tanto, puede mantenerse una inhibición eficaz de la xantina oxidasa con la administración de *alopurinol* una vez al día. El fármaco y su metabolito activo se eliminan por las heces y la orina.

3. **Efectos adversos:** El *alopurinol* es bien tolerado por la mayoría de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad, especialmente los exantemas cutáneos, que se dan aproximadamente en el 3% de los casos. Las reacciones pueden darse incluso después de meses o años de administración crónica y obligan a suspender el tratamiento. Es posible que durante las primeras semanas de tratamiento ocurran con más frecuencia los ataques agudos de gota; por lo tanto, hay que administrar simultáneamente *colchicina* o AINE. El *alopurinol*

interfiere en el metabolismo del antineoplásico *6-mercaptopurina* y del inmunodepresor *azatioprina*, obligando a reducir las dosis de estos fármacos.

E. Febuxostat

El *febuxostat* es un nuevo inhibidor de xantina oxidasa. Aunque carece de relación estructural con el *alopurinol*, tiene las mismas indicaciones. Las interacciones medicamentosas son las mismas que para *6-mercaptopurina*, *azatioprina* y *teofilina*. Su perfil de efectos adversos es similar al del alopurinol.

F. Uricosúricos: probenecid y sulfinpirazona

Los fármacos uricosúricos son ácidos orgánicos débiles que promueven la eliminación renal de ácido úrico al inhibir el intercambiador uratoanión en el túbulo proximal, que reabsorbe los uratos. El *probenecid*, un inhibidor general de la secreción tubular de ácidos orgánicos, y la *sulfinpirazona*, un derivado de la *fenilbutazona*, son los dos uricosúricos que se emplean con más frecuencia. A dosis terapéuticas, bloquean la reabsorción tubular proximal del ácido úrico. [Nota: a dosis bajas, estos fármacos bloquean la secreción tubular proximal del ácido úrico.] Sus efectos adversos son escasos, aunque las molestias gástricas pueden obligar a suspender la *sulfinpirazona*. El *probenecid* bloquea la secreción tubular de *penicilina* y a veces se usa para aumentar las concentraciones de este antibiótico. También inhibe la excreción de *naproxeno, ketoprofeno* e *indometacina*. Estos fármacos son apropiados para los pacientes con depuración de creatinina inferior a 50 ml/min. La *sulfinpirazona* está contraindicada en pacientes con supresión de la médula ósea, y se recomienda la vigilancia de la biometría hemática completa durante el tratamiento con *sulfinpirazona*.



Figura 41.20
Algunos efectos adversos de la *colchicina*.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

41.1 ¿En cuál de los siguientes procesos está contraindicado el AAS?

A. Mialgias.
B. Fiebre.
C. Úlcera péptica.
D. AR.
E. Angina inestable.

Respuesta correcta = C. Entre los AINE, el AAS es uno de los que causa más irritación gástrica. El AAS es un analgésico eficaz y se utiliza para reducir el dolor muscular. También posee acción antipirética y se emplea para combatir la fiebre. Por sus propiedades antiinflamatorias, el AAS se usa para tratar el dolor relacionado con los procesos inflamatorios, como la AR. Las dosis bajas de AAS también pueden reducir la incidencia de AIT.

41.2 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los inhibidores de la COX-2 es correcta?

A. Los inhibidores de la COX-2 tienen una acción analgésica mayor que los AINE tradicionales.

B. Los inhibidores de la COX-2 disminuyen la función plaquetaria.

C. Los inhibidores de la COX-2 no afectan al riñón.

D. Los inhibidores de la COX-2 muestran una actividad antiinflamatoria similar a la de los AINE tradicionales.

E. Los inhibidores de la COX-2 son cardioprotectores.

Respuesta correcta = D. Los inhibidores de la COX-2 muestran una actividad analgésica y antiinflamatoria similar a la de los AINE tradicionales. No afectan a las plaquetas. Al igual que los AINE, los inhibidores de la COX-2 pueden ocasionar insuficiencia renal aguda por vasoconstricción renal. Los inhibidores de la COX-2 pueden aumentar el riesgo de infarto de miocardio.

41.3 Una niña de 8 años presenta fiebre y mialgias por una presunta infección vírica. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más apropiado para tratar sus síntomas?

A. Paracetamol.

B. AAS.

C. Celecoxib.

D. Codeína.

E. Indometacina.

Respuesta correcta = A. El AAS debe evitarse en los niños por su asociación con el síndrome de Reye. La indometacina posee acción antipirética, pero es demasiado tóxica para utilizarla en estas circunstancias. El celecoxib está indicado para aliviar el dolor, y la codeína no posee acción antipirética.

41.4 Un hombre de 70 años tiene antecedentes de úlcera gástrica. Recientemente ha presentado tumefacción y dolor en las articulaciones de las manos. Su médico desea comenzar el tratamiento con un AINE. ¿Cuál de los siguientes fármacos podría prescribirse además con el AINE para evitar el riesgo de que se active la enfermedad ulcerosa?

A. Alopurinol.

B. Colchicina.

C. Misoprostol.

D. Probenecid.

E. Sulindaco.

Respuesta correcta = C. El misoprostol es un análogo de las prostaglandinas que puede reducir la acidez gástrica y la secreción de pepsina y promover la formación de moco en el estómago. Está indicado para disminuir el riesgo de activación de la úlcera en los pacientes que reciben AINE. Las otras opciones no son apropiadas para aliviar la irritación gástrica producida por los AINE.

Autacoides y antagonistas de los autacoides 42

I. GENERALIDADES

Las prostaglandinas, la histamina y la serotonina pertenecen a un grupo de compuestos denominados autacoides. Estas sustancias heterogéneas tienen estructuras y actividades farmacológicas muy diversas. Todas ellas comparten la característica común de formarse en los tejidos sobre los que actúan; por lo tanto, funcionan como hormonas locales. [Nota: el término autacoide proviene del griego *autos* (lo propio) y *akos* (agente medicinal o remedio).] Los autacoides difieren también de las hormonas circulantes en que se producen en muchos tejidos, y no en glándulas endocrinas específicas. Los fármacos que se describen en el presente capítulo (fig. 42.1) son autacoides o antagonistas de los autacoides (compuestos que inhiben la síntesis de determinados autacoides o alteran sus interacciones con los receptores).

II. PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas derivan de los ácidos grasos no saturados, actúan sobre los tejidos donde se sintetizan y son rápidamente metabolizadas a productos inactivos en su lugar de acción.[1]

A. Usos terapéuticos de las prostaglandinas

La administración sistémica de prostaglandinas provoca un desconcertante abanico de efectos, y esto limita la utilidad terapéutica de estos agentes.

1. **Aborto:** Varias prostaglandinas encuentran aplicación como abortivos (fármacos inductores de aborto). La opción más eficaz disponible es la administración oral de *mifepristona* (RU-486, un esteroide sintético con efectos antiprogestacionales), seguida al menos 48 h después por la aplicación intravaginal de *misoprostol*, análogo sintético de la prostaglandina E_1 (fig. 42.2). Las mujeres pueden autoadministrarse esta pauta, con la que se consigue una tasa de abortos completos superiores al 95% y una tasa de mortalidad global inferior a 1/100.000. Las complicaciones más frecuentes son infecciones, hemorragia y retención de tejidos fetales.



Figura 42.1
Resumen de los fármacos que afectan a los autacoides.

[1]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la síntesis y acciones de las prostaglandinas.

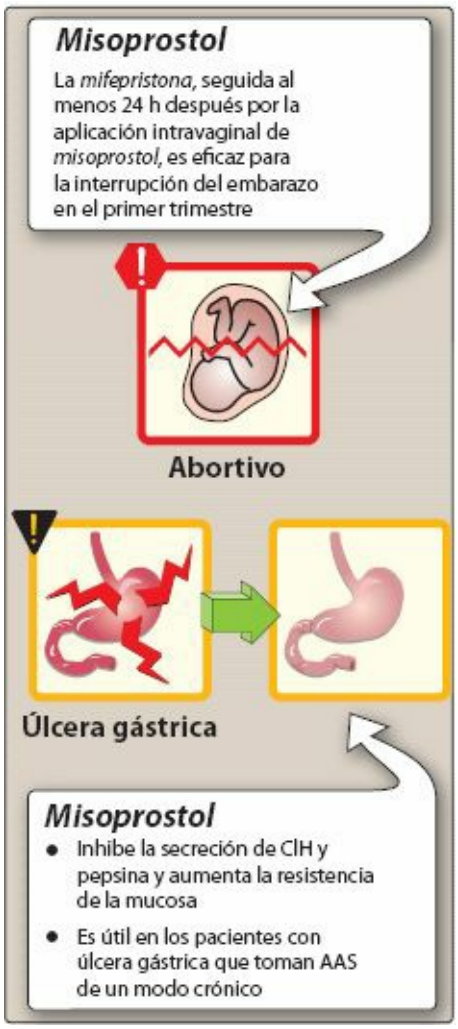


Figura 42.2
Aplicaciones terapéuticas del *misoprostol*.

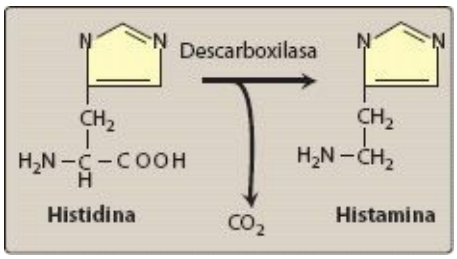


Figura 42.3
Biosíntesis de la histamina.

2. **Úlcera péptica:** El *misoprostol* se utiliza a veces para inhibir la secreción de ácido gástrico y aumentar la resistencia de la mucosa frente a la lesión en los pacientes con úlcera gástrica que toman crónicamente antiinflamatorios no esteroideos. Los inhibidores de la bomba de protones, como el *omeprazol*, y los antihistamínicos H_2 reducen también el riesgo de úlcera gástrica y son mejor tolerados que el *misoprostol*, que provoca trastornos intestinales.

III. HISTAMINA

La histamina es un mensajero químico que actúa de mediador de una amplia gama de respuestas celulares, como por ejemplo las reacciones alérgicas e inflamatorias, la secreción de ácido gástrico y la neurotransmisión en partes del cerebro. La histamina carece de aplicaciones clínicas, pero los

agentes que interfieren en su acción (antihistamínicos) tienen amplias indicaciones terapéuticas.

A. Localización, síntesis y liberación

1. Localización: La histamina se encuentra prácticamente en todos los tejidos, pero su distribución es irregular: hay grandes cantidades en el pulmón, la piel y el aparato digestivo (lugares donde el «interior» del organismo se encuentra con el «exterior»). También se encuentra en elevadas concentraciones en los mastocitos y los basófilos. La histamina también es un componente de algunos venenos y se detecta en las secreciones de las picaduras de insectos.

2. Síntesis: La histamina es una amina que se forma por la descarboxilación del aminoácido histidina por acción de la histidina descarboxilasa,[2] enzima que se expresa en las células de todo el organismo, incluidas las neuronas del sistema nervioso central (SNC), células parietales de la mucosa gástrica, mastocitos y basófilos (fig. 42.3). En los mastocitos, la histamina se almacena en gránulos formando un complejo inactivo con un anión polisulfatado, la heparina y una proteína aniónica. Si no se almacena, la histamina es inactivada rápidamente por las aminooxidasas.

3. Liberación de la histamina: La liberación de histamina puede ser la respuesta primaria a ciertos estímulos, pero en general este autacoide es sólo uno de los varios mediadores químicos liberados. Los estímulos que causan la liberación de histamina en los tejidos son la destrucción de las células por el frío, las toxinas bacterianas, el veneno de picadura de abejas o los traumatismos. La alergia y la anafilaxia también pueden desencadenar la liberación de histamina.

B. Mecanismo de acción

La histamina liberada en respuesta a diversos estímulos actúa uniéndose a uno o más de los cuatro tipos de receptores histamínicos: H_1, H_2, H_3 y H_4. Los receptores H_1 y H_2 se expresan ampliamente y son el blanco de fármacos clínicamente útiles. Los receptores H_3 y H_4 se expresan sólo en unos pocos tipos celulares y se desconoce su participación en la acción de los fármacos. Todos los tipos de receptores de la histamina poseen siete dominios helicoidales transmembrana y transducen las señales extracelulares a través de sistemas de segundos mensajeros mediados por la proteína G. Entre la amplia gama de efectos farmacológicos de la histamina, algunos están mediados por los receptores H_1 y H_2, mientras que otros sólo por una clase. Por ejemplo, los receptores H_1 son importantes para la contracción del músculo liso y el aumento de la permeabilidad capilar (fig. 42.4). La histamina promueve la vasodilatación por inducción de la liberación de óxido nítrico en el endotelio vascular.[3] Esta señal química difunde al músculo liso vascular, donde estimula la producción del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y tiene un efecto vasodilatador. Los receptores de histamina H_2 sirven de mediadores para la secreción ácida gástrica, de lo que resulta la formación de 1,4,5-trisfosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol y un aumento del calcio intracelular.[4] Los receptores de histamina H_1 median muchos procesos patológicos, como rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis, urticaria, broncoconstricción, asma y anafilaxis. Por otro lado, la histamina estimula las células parietales del estómago, causando un aumento en la secreción de ácido por activación de receptores H_2. La estimulación de los receptores H_2, en cambio, aumenta la producción del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) por la acción de la adenilato ciclasa.



[2]Véase capítulo 21 en ***Bioquímica: Lippincott's Illustrated Reviews*** (4ª. ed.) para más

información sobre la histamina.

C. Papel en la alergia y la anafilaxia

Los síntomas resultantes de la inyección i.v. de histamina son similares a los que acompañan el choque anafiláctico y las reacciones alérgicas, a saber: contracción del músculo liso, estimulación de las secreciones, dilatación y aumento de permeabilidad de los capilares, y estimulación de las terminaciones nerviosas sensitivas.

1. Participación de los mediadores: Los síntomas asociados a la alergia y el choque anafiláctico son consecuencia de la liberación de ciertos mediadores a partir de los lugares de almacenamiento. Estos mediadores son la histamina, la serotonina, los leucotrienos y el factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia. En algunos casos producen una reacción alérgica localizada, por ejemplo en la piel o el aparato respiratorio. En otras circunstancias, dichos mediadores pueden ocasionar una respuesta anafiláctica completa. Se cree que la divergencia entre ambas situaciones radica en diferencias en los lugares y ritmos de liberación de los mediadores. Por ejemplo, si la liberación de histamina es suficientemente lenta para permitir su inactivación antes de que penetre en el torrente sanguíneo, se produce una reacción alérgica local. En cambio, si dicha liberación es demasiado rápida para que la inactivación sea eficaz, el resultado es una reacción anafiláctica completa.

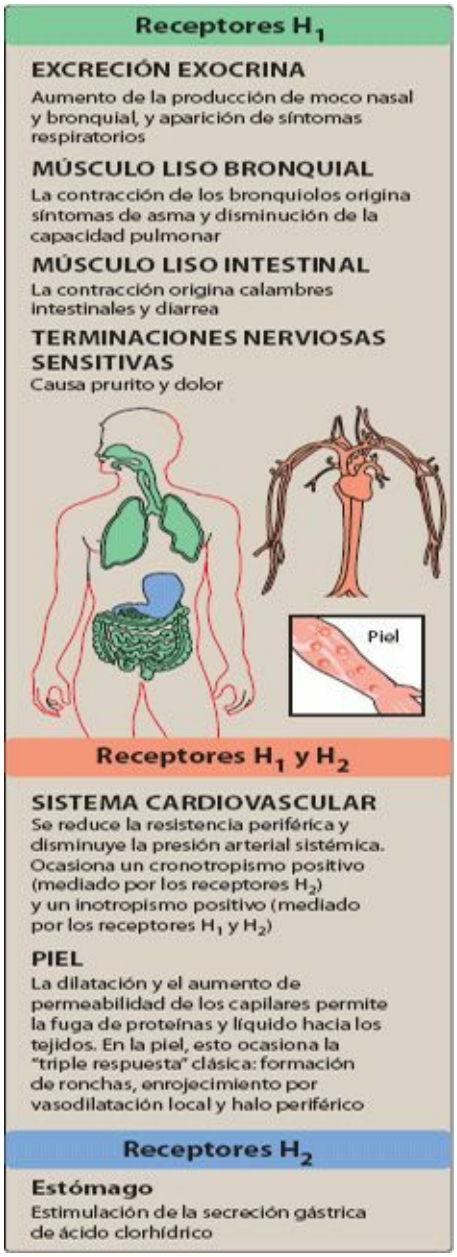


Figura 42.4
Acciones de la histamina.

IV. ANTIHISTAMÍNICOS H_1

El término antihistamínico, sin un calificativo que lo modifique, se refiere a los clásicos antagonistas de los receptores H_1. Estos compuestos no influyen en la formación o liberación de histamina, sino que bloquean la respuesta de un tejido blanco, que está mediada por el receptor. [Nota: esto contrasta con la acción del *cromoglicato sódico* y el *nedocromilo*, que inhiben la liberación de histamina a partir de los mastocitos y son útiles en el tratamiento del asma.] Los antagonistas de los receptores H_1 pueden dividirse en fármacos de primera y segunda generación (fig. 42.5). Los antiguos fármacos de primera generación todavía se usan muy habitualmente, ya que son eficaces y económicos. Sin embargo, la mayoría de ellos penetran en el SNC y causan sedación. Además, tienden a interactuar con otros receptores, y esto produce diversos efectos adversos colaterales. En cambio, los fármacos de segunda generación son específicos para los receptores H_1 y, dado que portan grupos polares, como no atraviesan la barrera hematoencefálica, su toxicidad sobre el SNC es menor que la de los fármacos de primera generación. Entre estos fármacos, la *desloratadina*, la *fexofenadina* y la *loratadina* son los que ocasionan menos sedación (fig. 42.6). [Nota: los receptores de la histamina son distintos de los

que se unen a la serotonina, la acetilcolina y las catecolaminas.]

[3]Véase capítulo 13 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre el óxido nítrico.
[4]Véase capítulo 17 en ***Lippincott's Illustrated Reviews: Bioquímica*** (4ª. ed.) para más información sobre la vía del polifosfatidilinositol.

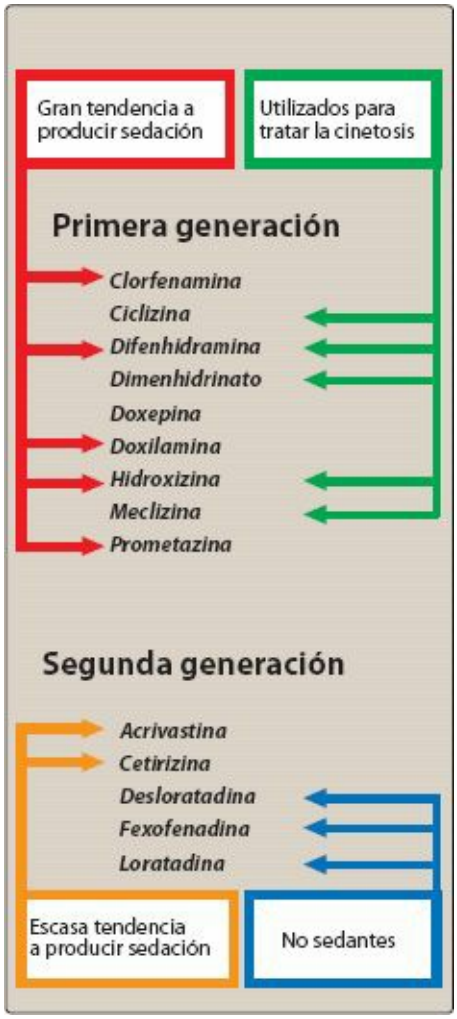


Figura 42.5
Resumen de las ventajas e inconvenientes terapéuticos de algunos antagonistas de los receptores histamínicos H_1.

A. Acciones

La acción de todos los antagonistas de los receptores H_1 es cualitativamente similar. Son mucho más eficaces para prevenir síntomas que para revertirlos una vez que se presentan. Sin embargo, la mayoría de estos antagonistas tienen efectos adicionales no relacionados con su acción sobre dichos receptores; estos efectos reflejan probablemente la unión de los antagonistas H_1 con los receptores colinérgicos, adrenérgicos o serotoninérgicos (fig. 42.7).

B. Usos terapéuticos

1. Procesos alérgicos e inflamatorios: Los antagonistas del receptor H_1 son útiles para tratar las

alergias causadas por antígenos que actúan sobre los mastocitos sensibilizados por anticuerpos de inmunoglobulina E. Por ejemplo, los antihistamínicos son los fármacos de elección para controlar los síntomas de la rinitis alérgica y la urticaria, donde la histamina es el principal mediador. Sin embargo, los antagonistas del receptor H_1 son ineficaces para tratar el asma bronquial, debido a que la histamina es sólo uno de los diversos mediadores que intervienen en dicho proceso. [Nota: la *epinefrina* actúa sobre el músculo liso de manera opuesta a la la histamina, y además lo hace en receptores diferentes. Por lo tanto, la *epinefrina* es el fármaco de elección para el tratamiento de la anafilaxia sistémica y otros procesos con liberación masiva de histamina.] Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son más potentes que los de los antihistamínicos H_1.

2. **Cinetosis y náuseas:** Además del agente antimuscarínico *escopolamina*, los fármacos más eficaces para prevenir los síntomas de la cinetosis son algunos antagonistas del receptor H_1, como la *difenhidramina*, el *dimenhidrinato*, la *ciclizina*, la *meclozina* y la *hidroxizina* (v. fig. 42.5). Los antihistamínicos evitan o disminuyen los vómitos y náuseas mediados por los quimiorreceptores y las vías vestibulares. Al parecer, la acción antiemética de estos fármacos se debe al antagonismo sobre los receptores centrales H_1 y muscarínicos.

3. **Somníferos:** Aunque no son el tratamiento de elección, muchos antihistamínicos de primera generación, como la *difenhidramina* y la *doxilamina* provocan sedación intensa y se utilizan en el tratamiento del insomnio (v. fig. 42.5). Están disponibles en formulaciones de venta libre (sin prescripción médica). El uso de antihistamínicos H_1 de primera generación está contraindicado en los individuos que trabajan en situaciones en que el estado de alerta es esencial.

C. Farmacocinética

Los antagonistas de los receptores H_1 se absorben bien por v.o. y las concentraciones séricas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 2 h. La semivida plasmática media es de 4 a 6 h, a excepción de la *meclizina*, que llega a las 12-24 h. Los antagonistas de los receptores H_1 tienen una elevada biodisponibilidad y se distribuyen por todos los tejidos, incluido el SNC. Todos los antihistamínicos H_1 de primera generación, y algunos de segunda, como la *desloratadina* y la *loratadina*, son metabolizados por el sistema del citocromo P450 hepático. La *cetirizina* se elimina prácticamente sin cambios por la orina, y la *fexofenadina*, también apenas sin modificar, por las heces. Después de una dosis oral, el comienzo de la acción se produce en el plazo de 1 a 3 h. La acción de muchos antihistamínicos H_1 orales dura al menos 24 h, y esto facilita su administración una vez al día. El enantiómero activo de la *cetirizina* está disponible como *levotirizina*. Se recomienda para administración una vez al día a la hora de dormir.

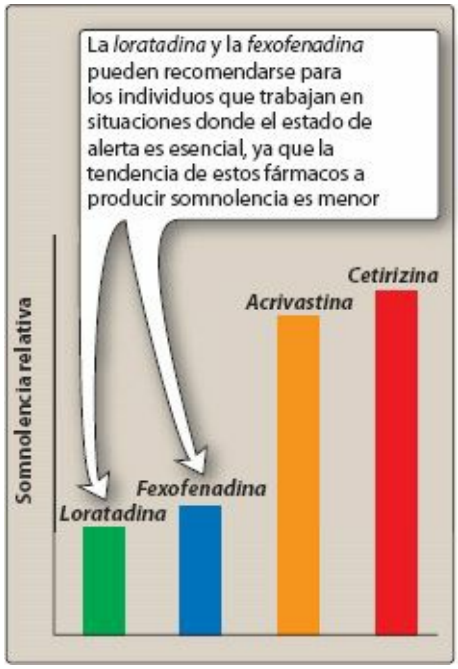


Figura 42.6
Tendencia relativa a causar somnolencia en los pacientes que reciben fármacos antihistamínicos H_1 de segunda

D. Efectos adversos

Los antagonistas de los receptores H_1 de primera generación presentan una escasa especificidad, porque no sólo interactúan con los receptores histamínicos sino también con los colinérgicos muscarínicos, los α-adrenérgicos y los serotoninérgicos (v. fig. 42.7). El grado de interacción con estos receptores y, por lo tanto, la naturaleza de los efectos colaterales, varían según la estructura del fármaco. Algunos de estos efectos colaterales pueden ser adversos, pero otros tienen valor terapéutico. Además, la incidencia e intensidad de las reacciones adversas frente a un determinado fármaco varían de un individuo a otro.

1. **Sedación:** Los antihistamínicos H_1 de primera generación, como la *clorfenamina*, la *difenhidramina*, la *hidroxizina* y la *prometazina*, se unen a los receptores H_1 y bloquean el efecto neurotransmisor de la histamina sobre el SNC. La reacción adversa que se observa con más frecuencia es la sedación (fig. 42.8). Otras acciones centrales son acúfenos, astenia, mareos, laxitud (una sensación de cansancio), falta de coordinación, visión borrosa y temblores. La sedación es menos habitual con los fármacos de segunda generación, que no penetran fácilmente en el SNC, y también disminuye la incidencia de otros efectos sobre el SNC. Efectivamente, los antihistamínicos H_1 de segunda generación son específicos para los receptores H_1 y apenas llegan al SNC.

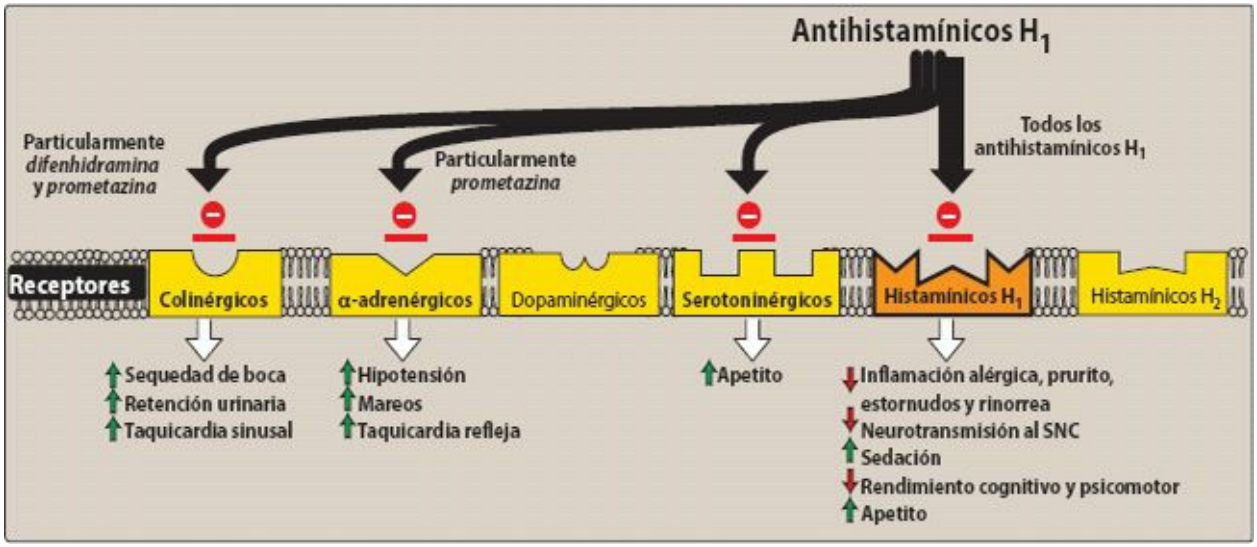


Figura 42.7

Efectos de los antihistamínicos H_1 sobre los receptores histamínicos, adrenérgicos, colinérgicos y serotoninérgicos. Muchos antihistamínicos de segunda generación no penetran en el cerebro y, por lo tanto, su acción sobre el SNC es mínima.

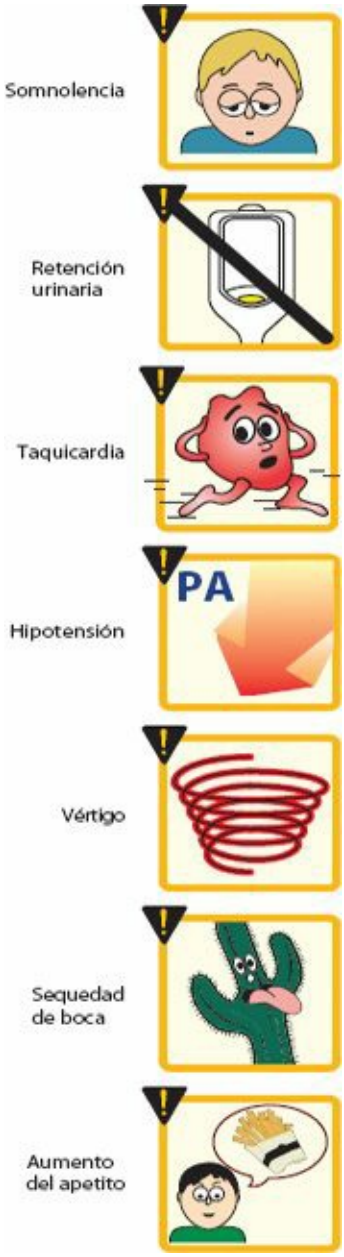


Figura 42.8
Algunos efectos adversos observados con los antihistamínicos H_1 de primera generación. PA, presión arterial.

2. **Sequedad de boca:** Los antihistamínicos orales tienen también un débil efecto anticolinérgico, consistente en sequedad de las fosas nasales y la cavidad oral. Algunos fármacos también pueden provocar visión borrosa.

3. **Interacciones farmacológicas:** La interacción de los antagonistas de los receptores H_1 con otros fármacos puede producir graves consecuencias, como la potenciación de los efectos de todos los demás depresores del SNC, incluido el alcohol. Los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) no deben recibir antihistamínicos, porque los primeros pueden exacerbar los efectos anticolinérgicos de los segundos. Además, los antihistamínicos de primera generación (*difenhidramina* y otros) tienen una importante actividad anticolinérgica (antimuscarínica) que reduce la eficacia de los inhibidores de la colinesterasa (*donepezilo, rivastigmina* y *galantamina*) en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

4. **Sobredosis:** Aunque el margen de seguridad de los antagonistas de los receptores H_1 es bastante elevado y la toxicidad crónica es rara, la intoxicación aguda es relativamente frecuente, especialmente en los niños de corta edad. Los efectos más habituales y peligrosos de la intoxicación aguda son los producidos sobre el SNC, que consisten en alucinaciones, excitación, ataxia y convulsiones. Si no se trata, el paciente puede caer en un coma profundo y sufrir un síncope cardiorrespiratorio.

V. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS H_2

Los antagonistas de los receptores histamínicos H_2 presentan una afinidad escasa o nula por los receptores H_1. Si bien los antagonistas de los receptores H_2 bloquean la acción de la histamina en todos los receptores H_2, su principal aplicación clínica es como inhibidores de la secreción ácida gástrica en el tratamiento de las úlceras y la pirosis. Estos fármacos reducen las concentraciones intracelulares de AMPc y, por lo tanto, la secreción ácida gástrica gracias a que impiden competitivamente la unión de la histamina a los receptores H_2. En el capítulo 28 se describe la acción de los cuatro fármacos de esta clase que se utilizan en Estados Unidos: *cimetidina, ranitidina, famotidina* y *nizatidina.*

VI. FÁRMACOS EMPLEADOS PARA TRATAR LA CEFALEA MIGRAÑOSA

Se estima que en Estados Unidos 18 millones de mujeres y 6 millones de hombres sufren intensas cefaleas migrañosas. En general, la migraña puede distinguirse de otros dos tipos comunes de cefalea, la cefalea en brotes y la cefalea tensional, por sus características clínicas (fig. 42.9). Por ejemplo, la migraña se presenta como dolor pulsátil, dolor intermitente, la cefalea en brotes, como un dolor agudo, constante y muy intenso, y la cefalea tensional, como un dolor sordo, con una sensación persistente de opresión en el cráneo. Los pacientes con cefalea migrañosa intensa presentan de 1 a 5 ataques al mes de dolor moderado o intenso, habitualmente unilateral. Las cefaleas afectan a los pacientes durante la mayor parte de su vida y ocasionan gastos sanitarios considerables.

A. Tipos de migraña

Existen dos tipos principales de cefaleas migrañosas. El primero, la migraña sin aura

(anteriormente denominada migraña común), es una cefalea pulsátil intensa, unilateral, que dura típicamente de 2 a 72 h. Se agrava a menudo con la actividad física y se acompaña de náuseas, vómitos, fotofobia (hipersensibilidad a la luz) y sonofobia (hipersensibilidad a los sonidos). Aproximadamente el 85% de los pacientes con migraña no presenta aura. En el segundo tipo, la migraña con aura (anteriormente denominada migraña clásica), la cefalea va precedida de unos síntomas neurológicos llamados auras, que pueden ser visuales, sensoriales y/o trastornos del lenguaje o motores. Lo más frecuente es que los síntomas prodrómicos sean visuales y aparezcan de unos 20 a 40 min antes de que comience el dolor. En el 15% de pacientes con cefalea precedida de un aura, ésta puede diagnosticarse. El dolor es similar en la migraña con o sin aura, y en ambos tipos de migraña las mujeres están afectadas tres veces más que los hombres.

	MIGRAÑA	EN BROTES	TENSIONAL
Antecedentes familiares	Sí	No	Sí
Sexo	Más frecuente en la mujer	Más frecuente en el hombre	Más frecuente en la mujer
Comienzo	Variable	Durante el sueño	En situaciones de estrés
Localización	Generalmente unilateral	Por detrás o alrededor de un ojo	Bilateral en banda en torno al cráneo
Carácter e intensidad	Pulsátil	Muy intenso, agudo, constante	Sorda, persistente, con opresión
Duración	2-72 h por episodio	15-90 min por episodio	30 min a 7 días por episodio
Síntomas asociados	Auras visuales, sensibilidad a la luz y al sonido, palidez facial, náuseas y vómitos	En uno o ambos lados hay sudoración, enrojecimiento facial, congestión nasal, lagrimeo, cambios pupilares	Ligera intolerancia a la luz y a los sonidos, anorexia

Figura 42-9
Características de las cefaleas migrañosas, en brotes y tensionales.

B. Bases biológicas de las cefaleas migrañosas

La primera manifestación de la migraña con aura es una depresión amplia de la actividad neuronal, con disminución del flujo sanguíneo en la región más posterior del hemisferio cerebral. Esta hipoperfusión se propaga gradualmente por la superficie de la corteza a otras áreas cerebrales contiguas. La alteración vascular va acompañada de cambios funcionales; por ejemplo, las regiones hipoperfundidas muestran una respuesta anormal a los cambios en la presión parcial de CO_2 arterial. La hipoperfusión persiste durante toda el aura y hasta bien entrada la fase de cefalea, tras lo cual se produce una hiperperfusión. En la migraña sin aura no hay fase de hipoperfusión. Sin embargo, en ambos tipos de migraña el dolor puede deberse a dilatación arterial extra e intracraneal; esta vasodilatación da lugar a la liberación de moléculas neuroactivas, como la sustancia P.

C. Tratamiento sintomático de la migraña aguda

Los tratamientos agudos se dividen en inespecíficos (sintomáticos) y específicos de la migraña. El tratamiento inespecífico incluye el uso de analgésicos, como antiinflamatorios no esteroideos y antieméticos, por ejemplo la *proclorperazina*, para controlar los vómitos. Los opioides se reservan como medicación de rescate, cuando en un ataque intenso de migraña han fallado los otros tratamientos. El tratamiento antimigrañoso específico incluye los triptanos y la *dihidroergotamina*,

ambos agonistas del receptor 5-HT_{1D}. Se ha postulado que estos fármacos activan los receptores 5-HT_{1D} y esta activación produce una vasoconstricción o inhibe la liberación de los neuropéptidos proinflamatorios en el nervio trigémino que inerva vasos sanguíneos craneales.

1. **Triptanos:** En esta clase de fármacos se incluyen: *sumatriptán, naratriptán, rizatriptán, eletriptán, almotriptán, frovatriptán* y *zolmitriptán.* Todos ellos abortan o reducen notablemente la intensidad de las cefaleas migrañosas, de un modo rápido y eficaz, en cerca del 70% de los pacientes. Los triptanos son agonistas de la serotonina; actúan en un subgrupo de receptores de serotonina localizados en los pequeños nervios periféricos que inervan los vasos intracraneales. Las náu-seas asociadas a la *dihidroergotamina* y la vasoconstricción causada por la *ergotamina* (v. más adelante) son mucho menores con los trip-tanos, especialmente con el *rizatriptán* y el *zolmitriptán.* El *sumatriptán* se administra por vía s.c., intranasal y v.o. El *zolmitriptán* está disponible en presentaciones para administración oral y en aerosol nasal. [Nota: en todos los demás se utiliza la v.o.] Cuando el fármaco se administra por vía parenteral (indicada para el tratamiento de las cefaleas en brote), su acción comienza al cabo de unos 20 min, mientras que en la administración oral tarda de 1 h a 2 h. Su acción es de breve duración, y su semivida de eliminación de 2 h. La cefalea reaparece habitualmente en el plazo de 24 h a 48 h después de recibir una sola dosis del fármaco, pero en la mayoría de los casos una segunda dosis es eficaz para terminar con la cefalea. El *rizatriptán* y el *eletriptán* son algo más eficaces que el *sumatriptán*, el fármaco prototipo, mientras que el *naratriptán* y el *almotriptán* se asocian a una mejor tolerancia. El *frovatriptán* es el triptano de acción más prolongada, con una semivida superior a 24 h. Las respuestas individuales a los triptanos son variables y puede ser necesario probar con más de un fármaco antes de alcanzar el éxito. El uso de triptanos se ha asociado con elevaciones significativas de la presión arterial y fenómenos de tipo cardíaco. Por lo tanto, no deben administrarse a pacientes con factores de riesgo para las arteriopatías coronarias sin antes realizar un estudio cardiológico. Otros efectos adversos del uso de triptanos son dolor y sensación de opresión en tórax, cuello, garganta y mandíbula.

2. **Dihidroergotamina:** La *dihidroergotamina*, un derivado de la *ergotamina*, se administra por vía i.v. y tiene una eficacia similar a la del *sumatriptán*, pero las náuseas son un efecto adverso común.

D. Profilaxis

La profilaxis antimigrañosa está indicada si los ataques se producen con una frecuencia superior a dos o más veces al mes, y si las cefaleas son intensas o se complican con signos neurológicos importantes. El *propranolol* es el fármaco de elección para este fin, aunque otros antagonistas adrenérgicos β, particularmente el *nadolol*, son también eficaces. En la figura 42.10 se citan otros fármacos eficaces para prevenir la migraña grave, recurrente y rebelde.

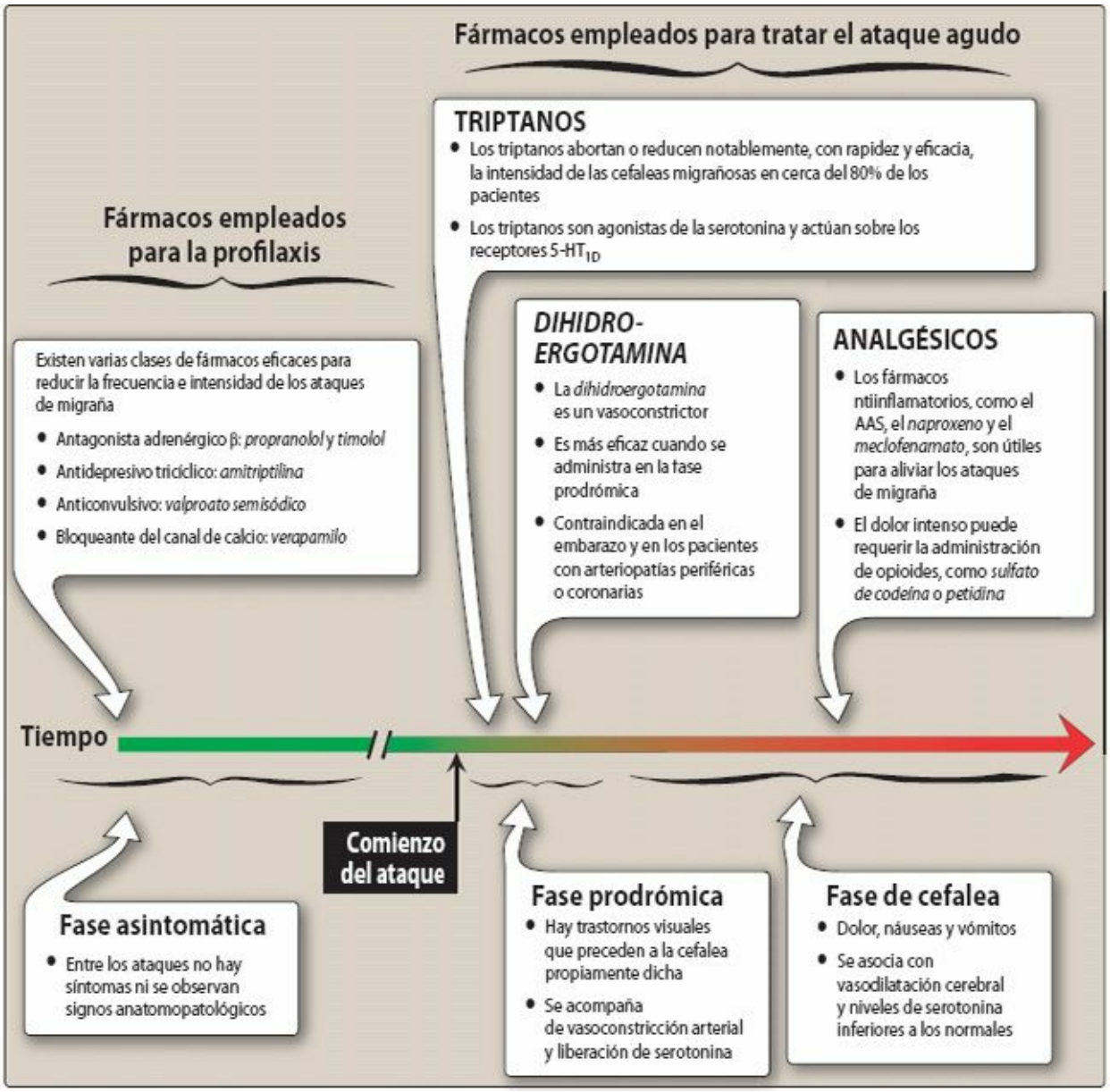


Figura 42.10
Fármacos útiles para el tratamiento y la profilaxis de las cefaleas migrañosas.

Preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

42.1 La dihidroergotamina

A. causa vasodilatación.
B. actúa uniéndose a los receptores específicos de la ergotamina.
C. es útil para tratar los ataques agudos de migraña.
D. es útil para mantener el tono del músculo uterino en el embarazo.
E. posee acciones similares a las del nitroprusiato.

Respuesta correcta = C. Las ergotaminas actúan para contrarrestar la vasodilatación cerebral, que desempeña un papel en las cefaleas migrañosas. La vasoconstricción con isquemia de los tejidos es una de las complicaciones tóxicas asociadas con una sobredosis de estos fármacos. Los alcaloides del cornezuelo del centeno interactúan con los receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos, y están contraindicados en el embarazo por su capacidad de provocar contracciones uterinas y aborto. El nitroprusiato es un potente vasodilatador que se utiliza para tratar la vasoconstricción característica de las sobredosis de los alcaloides del cornezuelo de centeno.

42.2 Un capitán de barco, de 43 años, sufre alergias estacionales. ¿Cuál de los siguientes fármacos estaría indicado?

A. Ciclizina.
B. Doxepina.
C. Doxilamina.
D. Hidroxizina.
E. Fexofenadina.

Respuesta correcta = E. El uso de antihistamínicos H_1 de primera generación está contraindicado en los pilotos y otras profesiones que exigen alerta. Por su bajo potencial para producir somnolencia, la fexofenadina puede recomendarse para los individuos en cuyo trabajo es vital mantenerse despierto.

42.3 ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre los antihistamínicos H_1 es correcta?

A. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación se hallan relativamente libres de efectos adversos.
B. Debido a la demostrada inocuidad a largo plazo de los antihistamínicos H_1 de primera generación, son la primera elección para el tratamiento inicial.
C. La coordinación necesaria para conducir un automóvil no se ve afectada por el uso de los antihistamínicos H_1 de primera generación.
D. Los antihistamínicos H_1 pueden utilizarse en el tratamiento de la anafilaxia aguda.
E. Los antihistamínicos H_1, tanto los de primera generación como los de segunda, atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica.

Respuesta correcta = A. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación son preferibles a los de primera porque están relativamente exentos de efectos adversos. La conducción de vehículos se ve afectada por los antihistamínicos H_1 de primera generación. La epinefrina es un tratamiento aceptable para la anafilaxia aguda, no un antihistamínico. Los antihistamínicos H_1 de segunda generación atraviesan la barrera hematoencefálica en menor grado que los de primera generación.

42.4 ¿Cuál de los siguientes fármacos puede alterar significativamente la capacidad para conducir un automóvil?

A. Difenhidramina.
B. Ergotamina.
C. Fexofenadina.
D. Ranitidina.
E. Sumatriptán.

Respuesta correcta = A. La difenhidramina puede dificultar la conducción de un vehículo porque causa somnolencia y altera la acomodación. Los otros fármacos no causan esta dificultad.

I. GENERALIDADES

La toxicología, que se define como el estudio de los efectos adversos de las sustancias químicas sobre los organismos vivos, se ocupa de caracterizar los posibles efectos adversos de las sustancias químicas y sus relaciones dosisrespuesta con el fin de proteger la salud pública. El término toxicidad se define como la capacidad inherente de una sustancia química para producir acciones lesivas. En este sentido, todas las sustancias químicas, incluidos los fármacos, tienen cierto grado de toxicidad. Este hecho fue advertido por primera vez por Paracelso (1493-1541), que afirmó: ”Todas las sustancias son venenosas. No hay ninguna que no lo sea. La dosis correcta diferencia a un veneno de un remedio“. Los efectos adversos de los fármacos de uso terapéutico se han descrito en los capítulos anteriores, a medida que se han presentado los diversos tipos, y por lo tanto no se considerarán aquí. En cambio, en este capítulo se expondrán algunos ejemplos de sustancias químicas no farmacológicas y drogas ilícitas que ocasionan problemas de salud pública, junto con algunos conceptos básicos de toxicología.

II. ACCIONES TÓXICAS DE LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS

Las sustancias químicas tóxicas del ambiente pueden contactar con la piel y/o ser absorbidas tras su ingestión o inhalación. Estas sustancias químicas exógenas se distribuyen por varios órganos, donde se metabolizan a productos que pueden ser más o menos tóxicos que la sustancia química original administrada (fig. 43.1). El compuesto original o sus metabolitos interactúan con las macromoléculas blanco y provocan un efecto tóxico.

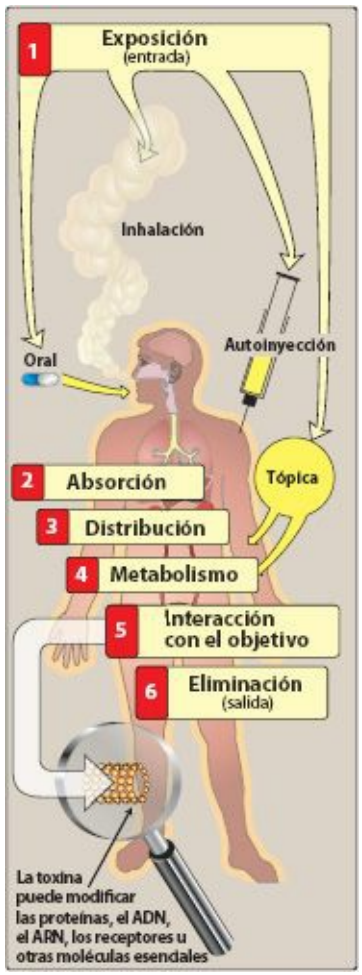


Figura 43.1
Exposición, absorción, distribución y modo de acción de las toxinas.

A. Tejidos blanco comunes

Cualquier tejido u órgano puede resultar afectado por una toxina química; de hecho, la mayoría de sustancias químicas afectan adversamente a más de un tejido. Sin embargo, los pulmones (”puerta de entrada“ para gases, vapores y partículas que pueden inhalarse), el hígado (”puerta de entrada“ para las sustancias químicas ingeridas) y los tejidos muy vascularizados, como el cerebro y el riñón, son particularmente vulnerables a las acciones tóxicas de las sustancias químicas. Además, el corazón es sensible a cual quier alteración de los gradientes iónicos inducida por una toxina.

B. Acciones no selectivas

La exposición a ciertas sustancias químicas, como los compuestos corrosivos, provoca una irritación local y/o efectos cáusticos de naturaleza no selectiva que aparece cualquiera que sea el lugar de aplicación o exposición. Como ejemplos cabe citar la exposición a sustancias fuertemente alcalinas o ácidas, que provocan lesiones por desnaturalización de macromoléculas como las proteínas, y la escisión de enlaces químicos esenciales para la función de las biomoléculas. La conversion de un xenobiótico en especies electrofílicas causa intoxicación crónica, mientras que una especie nucleofílica provoca intoxicación aguda.

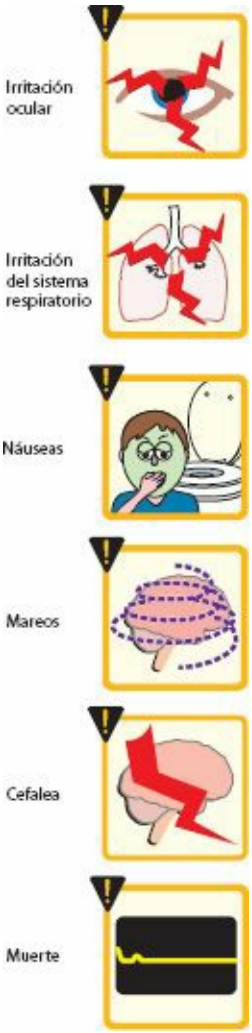


Figura 43.2
Efectos adversos de los hidrocarburos halogenados.

C. Acciones selectivas

Los efectos tóxicos de muchas sustancias químicas se producen por interferencia con las funciones de determinadas vías bioquímicas y/o macromoléculas en un tejido. Por ejemplo, el raticida *warfarina* inhibe la modificación hepática postransduccional de ciertos factores de coagulación, modificación que es dependiente de la vitamina K (v. pág. 240). Las acciones tóxicas selectivas de las sustancias químicas sólo son aparentes después de que la sustancia se haya absorbido y distribuido por el organismo, a diferencia de las acciones no selectivas, que generalmente tienen lugar en el mismo lugar de la exposición.

D. Acciones inmediatas y tardías

Muchos compuestos tienen acciones tóxicas que generan síntomas con mucha rapidez tras la exposición. Por ejemplo, la inhibición de la acetilcolinesterasa por un insecticida organofosforado como el malatión conduce a la aparición inmediata de síntomas de exceso de acetilcolina en las sinapsis y uniones neuroefectoras (v. pág. 52). Muchas sustancias químicas, sin embargo, actúan tras períodos de latencia que pueden ser de hasta varias décadas; por ejemplo, el asbesto carcinógeno puede conducir al mesotelioma y una patología pulmonar importante, incluido el cáncer, de 15 a 30 años después de la exposición.

III. TOXINAS RELACIONADAS CON LA EXPOSICIÓN LABORAL Y AMBIENTAL ESPECÍFICA

A. Hidrocarburos halogenados

Los hidrocarburos halogenados suelen ser volátiles, son liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica. La exposición puede ocurrir por ingestión o inhalación. La mayoría de ellos deprime el sistema nervioso central (SNC) cuando la exposición aguda es elevada.

1. Tetracloruro de carbono: La exposición al tetracloruro de carbono puede producirse al consumir agua potable contaminada. La inhalación de una baja concentración del producto puede producir una irritación transitoria ocular y del sistema respiratorio. Las concentraciones elevadas, inhaladas o ingeridas, pueden causar náuseas, vómitos, estupor, convulsiones, coma y muerte por depresión del SNC (fig. 43.2). El tetracloruro de carbono experimenta una activación metabólica, mediada por el citocromo P450, que produce radicales libres que oxidan componentes celulares esenciales. Puede ocurrir una exposición aguda no letal en un período de horas o días, con lesión hepática y renal.

2. Cloroformo: Los efectos adversos relacionados con la exposición al *cloroformo* son similares a los del tetracloruro de carbono. La exposición puede producirse por ingestión o inhalación, y los niveles suficientemente elevados causan náuseas, vómitos, mareos, cefalea y estupor. El *cloroformo* puede sensibilizar además el corazón a las arritmias inducidas por las catecolaminas. Es hepatotóxico y nefrotóxico a consecuencia de su activación metabólica.

B. Hidrocarburos aromáticos

Al igual que los hidrocarburos halogenados, los hidrocarburos aromáticos tienden a ser volátiles, y la exposición puede ocurrir por inhalación o ingestión. Las exposiciones agudas a altas concentraciones producen depresión del SNC, acompañada de arritmias cardíacas por sensibilización de las células miocárdicas a las catecolaminas. Sin embargo, otros aspectos de su perfil toxicológico son muy diferentes a los de los hidrocarburos halogenados.

1. **Benceno:** Aproximadamente la mitad de las situaciones de exposición nacional al benceno se asocian al humo de tabaco. La exposición crónica en el ser humano produce acciones tóxicas hematopoyéticas, las más graves de las cuales son la agranulocitosis y la leucemia, especialmente la mieloide aguda. Las exposiciones no profesionales al benceno pueden ocurrir por la combustión de hidrocarburos, incluida la gasolina de automóvil, y por el consumo de aguas contaminadas.

2. **Tolueno:** Las emisiones de los tubos de escape de los automóviles son la principal fuente de exposición al aire libre, mientras que a cubierto son los productos domésticos con desengrasantes de tipo tolueno, ciertas pinturas e impresiones y los esmaltes para los muebles. La exposición aguda o crónica al tolueno puede producir depresión del SNC, con somnolencia, ataxia, temblores y alteraciones del lenguaje, audición y visión. La exposición crónica también ocasiona cierto grado de lesión hepática y renal. Se han producido desenlaces fatales con exposiciones a altas concentraciones.

C. Alcoholes

1. **Metanol (alcohol metílico) y etilenglicol:** Estos alcoholes primarios son relativamente atóxicos por sí mismos y causan principalmente sedación en el SNC. El metanol y el etilenglicol, sin embargo, se oxidan a productos tóxicos: ácido fórmico en el caso del metanol, y ácidos glicólico, glioxílico y oxálico en el caso del etilenglicol. El *fomepizol* inhibe esta vía oxidativa, impidiendo que se formen metabolitos tóxicos, y permite que los alcoholes primarios se eliminen por la orina (fig. 43.3). La aparición de coma, convulsiones, hiperapnea e hipotensión sugiere que una parte sustancial de los alcoholes primarios se ha me tabolizado a ácidos tóxicos.

2. **Isopropanol:** Este alcohol secundario se metaboliza a acetona por la acción de la alcohol deshidrogenasa. La acetona, a su vez, no puede oxidarse a ácidos carboxílicos; la acidemia y la toxicidad son, por lo tanto, limitadas.

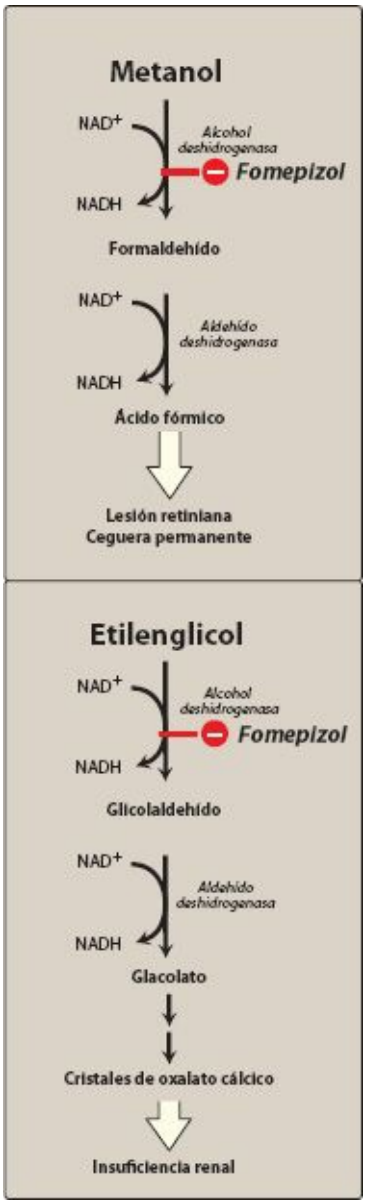


Figura 43.3
Metabolismo del metanol y el etilenglicol.

D. Pesticidas

Los pesticidas son un gran grupo de sustancias químicas diseñadas para destruir organismos que la sociedad considera dañinos, molestos o destructores. Aunque a menudo se discute su uso, han ejercido un impacto significativo sobre la salud pública por la reducción de las enfermedades transmitidas por insectos, como la fiebre amarilla y el paludismo, y han aumentado los rendimientos de las cosechas agrícolas. Actualmente se emplea una gran variedad de pesticidas en todo el mundo, algunos de los cuales se mencionan aquí.

1. **Insecticidas organofosforados y carbamatos:** Estas dos clases de agentes son las principales de los insecticidas; se emplean en Estados Unidos y en todo el mundo. Su toxicidad sobre los mamíferos se debe a la inhibición de la acetilcolinesterasa y la consiguiente acumulación de acetilcolina.
2. **Piretroides:** Su acción tóxica sobre los mamíferos e insectos se produce por la prolongación del tiempo de apertura de los canales de sodio en el sistema nervioso central y periférico. Los síntomas de toxicidad consisten en descoordinación, temblores, convulsiones y sensaciones de quemazón y prurito. Los piretroides pueden actuar también como alergenos cutáneos y respiratorios, y la

exposición causa dermatitis por contacto o síntomas asmáticos. En el ser humano la muerte suele deberse a insuficiencia respiratoria. Afortunadamente los piretroides son mucho más tóxicos para los insectos, que tienen una limitada capacidad para eliminar estos compuestos.

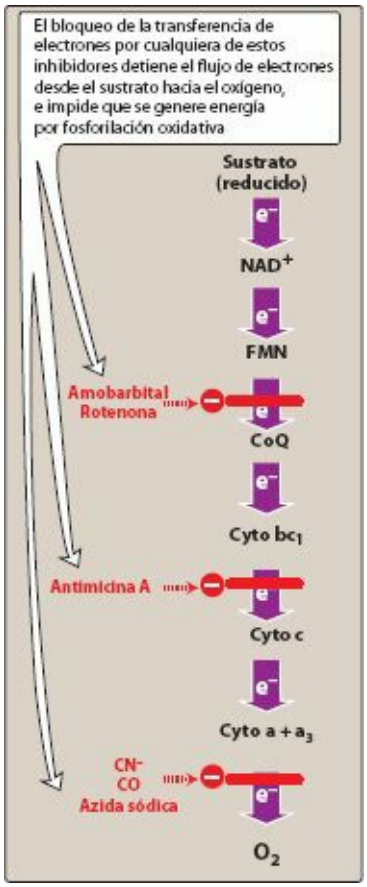


Figura 43.4
Inhibidores del transporte de electrones con especificidad de lugar.

3. Rotenona: La rotenona se usa principalmente como insecticida y se aplica en una amplia variedad de cosechas. Actúa inhibiendo la oxidación de la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD^+) (fig. 43.4). Si la exposición es muy elevada, los síntomas de intoxicación son náuseas, vómitos, convulsiones y muerte.

E. Raticidas

A diferencia de los insecticidas, que a menudo se aplican por rociado, los raticidas suelen emplearse en forma de cebos sólidos que son ingeridos los roedores. El peligro para la salud pública se debe, por tanto, a la ingestión accidental o suicida. Los raticidas que se emplean con más frecuencia son los anticoagulantes, como la *warfarina*.

F. Metales pesados

Los metales pesados que actualmente son causa de preocupación desde el punto de vista de la salud pública son el plomo, el mercurio y el cadmio. Todos ellos son tóxicos porque se unen a ciertos grupos funcionales de macromoléculas de importancia crítica en el organismo, y esto inactiva su función. Estos grupos son: hidroxilo, ácido carboxílico, sulfhídrico y amino. La intoxicación por metales pesados puede tratarse con fármacos denominados quelantes (v. pág. 536), que forman complejos con los metales e impiden y/o contrarrestan su unión con las macromoléculas endógenas. En Estados Unidos son raras las exposiciones agudas a concentraciones elevadas de

metales pesados y habitualmente están limitadas al ámbito profesional. Estas altas exposiciones suelen tener efectos corrosivos no selectivos. De mucha mayor importancia para la salud pública son las exposiciones crónicas más dispersas a bajas concentraciones de estos elementos tóxicos.

1. **Plomo:** El plomo es ubicuo en el ambiente. Las fuentes de exposición pueden ser pinturas viejas, agua para el consumo humano, contaminación industrial, alimentos y polvo contaminado. Sin embargo, la eliminación del tetraetilplomo en la gasolina, que en Estados Unidos se produjo a mediados de la década de 1980, ha reducido la exposición ambiental al plomo orgánico, y la mayor parte de las exposiciones crónicas se asocian a sus sales inorgánicas, como las que hay en la pintura de las viviendas construidas antes de 1978. Existen diferencias en la absorción del plomo ingerido según la edad. Así, los adultos absorben cerca del 10% de la dosis ingerida, mientras que en los niños la absorción alcanza el 40%. Las formas inorgánicas del plomo se distribuyen inicialmente por los tejidos blandos y, más lentamente, a los huesos, los dientes y el pelo. Posteriormente, la mayor parte del plomo llega al hueso, en donde puede detectarse radiológicamente. El plomo tiene una semivida aparente en la sangre de 1-2 meses, mientras que su semivida en el hueso es de 20 a 30 años. La exposición cró nica al plomo puede producir efectos graves en varios tejidos.

   a. **Sistema nervioso central:** Los efectos del plomo sobre el SNC se han descrito como una encefalopatía plúmbica. Los síntomas consisten en cefalea, confusión mental, torpeza, insomnio, astenia y dificultad para concentrarse. A medida que progresa la enfermedad pueden aparecer convulsiones clónicas y coma. Es raro que se produzca la muerte, ya que existe la posibilidad de tratar la intoxicación por plomo con quelantes. Los niños son más sensibles que los adultos a los efectos del plomo sobre el SNC. Además, se ha visto que concentraciones sanguíneas de 5 a 20 µg/dl disminuyen el CI en el niño, en ausencia de otros síntomas. Se ha estimado que hasta un 9% de los niños de Estados Unidos pueden presentar concentraciones de plomo en sangre superiores a 10 µg/dl.

   b. **Aparato digestivo:** Las acciones del plomo sobre el aparato digestivo son diversas y a menudo conducen a los pacientes a solicitar asistencia médica. Los síntomas iniciales pueden consistir en molestias digestivas y estreñimiento (a veces diarrea), mientras que las exposiciones a concentraciones elevadas provocan espasmos intestinales dolorosos (fig. 43.5). Las perfusiones de gluconato cálcico son útiles para aliviar el dolor.

   c. **Sangre:** Las acciones del plomo sobre los componentes de la sangre son complejas, y conducen a una anemia hipocrómica microcítica consecuencia del acortamiento del tiempo de vida de los hematíes y del trastorno de la síntesis del grupo hemo. El plomo inhibe varias enzimas que intervienen en la síntesis del hemo, y esto provoca un aumento de las concentraciones sanguíneas de protoporfirina IX y ácido aminolevulínico, así como de la excreción de ácido δ-aminolevulínico y de coproporfirinógeno (fig. 43.6). Las concentraciones elevadas en sangre de estos intermediarios pueden emplearse para diagnosticar la intoxicación por plomo, si la plumbemia es superior a unos 25 µg/dl. Por debajo de esta cifra no se observan concentraciones elevadas de los intermediarios del hemo, aunque en los niños se pueden apreciar los efectos sobre el CI.

2. **Mercurio:** La exposición potencial al mercurio constituye un problema importante de salud pública, y es consecuencia de la liberación al ambiente de diversas formas de mercurio de origen industrial y de la liberación natural de este elemento a partir de los océanos y la corteza terrestre, así como de la combustión de hidrocarburos. Los seres humanos se exponen a tres formas diferentes de mercurio.

a. Mercurio elemental: Las exposiciones tóxicas al mercurio elemental suelen ser laborales, por inhalación de los vapores. Los síntomas consisten en temblores, depresión, pérdida de memoria, disminución de la capacidad verbal e inflamación renal. Las altas concentraciones de mercurio elemental son corrosivas y causan toxicidad no selectiva en el sistema pulmonar.

b. Sales inorgánicas de mercurio: Las exposiciones a las sales inorgánicas de mercurio, como el cloruro mercúrico, son habitualmente de origen laboral y pueden producir efectos adversos. Las sales inorgánicas suelen ser corrosivas y si se ingieren destruyen la mucosa oral. También pueden producirse lesiones renales varias horas después de la exposición. Son raras las exposiciones peli grosas del público a las formas inorgánicas de mercurio.

c. Mercurio orgánico: Cualquier forma de mercurio que contenga al menos un enlace covalente con un átomo de carbono se considera mercurio orgánico. Las formas orgánicas de mercurio tienden a ser más liposolubles que las sales inorgánicas, y también son mucho menos corrosivas. Por lo tanto, se absorben significativamente tras la ingestión, principalmente por consumo de alimentos, so bre todo pescado contaminado con metilmercurio. Los síntomas debidos a concentraciones elevadas de mercurio orgánico pueden aparecer días o semanas después de la ingestión, y son sobre todo de tipo neurológico, con trastornos visuales, parestesias, ataxia, pérdida auditiva, deterioro mental, temblores musculares, movimientos anormales y, en la exposición grave, parálisis y muerte. La intoxicación por mercurio orgánico en el anciano se diagnostica a menudo erróneamente como enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer. Aunque todas las formas de mercurio son tóxicas para el feto, el mercurio orgánico es el más peligroso, porque su liposolubilidad le permite atravesar la placenta.



Figura 43.5
Efectos adversos de la intoxicación por plomo.

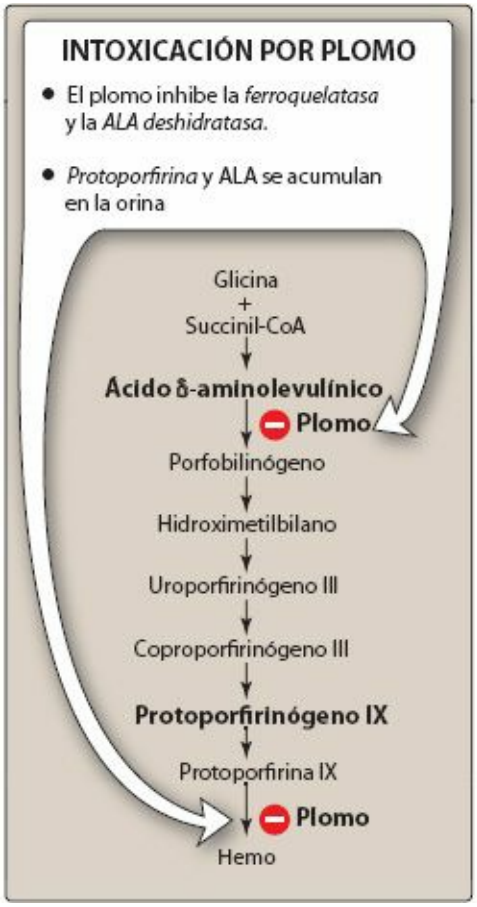


Figura 43.6
Efectos adversos de la intoxicación por plomo sobre la biosíntesis del grupo hemo.

3. **Cadmio:** Las exposiciones más frecuentes al cadmio ocurren por ingestión o inhalación. La exposición general del público se produce a través de la ingestión de hortalizas contaminadas con cadmio procedente de fertilizantes o estiércol, y por depósito del cadmio atmosférico. Las grandes exposiciones por inhalación suelen ser laborales, aunque también se producen algunas de bajo nivel por la combustión de hidrocarburos, que liberan cadmio al ambiente. El humo del tabaco es también una fuente de cadmio. Este elemento es muy utilizado en diversas industrias, y se ha convertido en un problema de contaminación ambiental. La absorción del cadmio ingerido es escasa, pues su biodisponibilidad es aproximadamente del 5%. En la inhalación se absorbe cerca de un 10-40% de la dosis. La mayor parte del cadmio presente en el organismo se distribuye posteriormente al hígado y el riñón, sobre todo por unión con la metalotioneína. La semivida del cadmio es de 10 a 30 años. Aunque el cadmio puede afectar a muchos tejidos, su principal acción tóxica afecta al riñón y al pulmón.

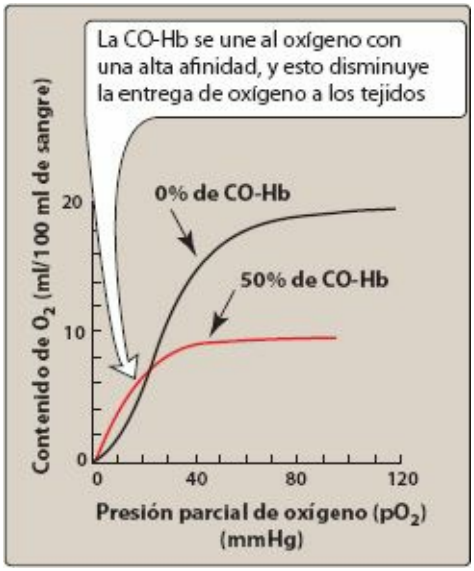


Figura 43.7
Efecto del monóxido de carbono sobre la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. CO-Hb, carboxihemoglobina.

G. Gases y partículas inhaladas

Las sustancias químicas pueden inhalarse en forma de gases, sólidos y aerosoles. Algunas sustancias que logran llegar a los alvéolos pueden absorberse rápidamente y distribuirse a otros tejidos. Otras partículas quedan alojadas en los alvéolos y son tóxicas localmente, sin absorberse hacia la corriente sanguínea.

1. **Monóxido de carbono:** El monóxido de carbono es un gas incoloro, inodoro e insípido, y esto imposibilita la detección de su presencia sin un detector que lo identifique. Es un producto derivado de la combustión de combustibles formados a partir de materia orgánica, y sus fuentes habituales son los automóviles, los hornos mal ventilados, chimeneas, estufas de leña, calentadores de queroseno y parrillas de carbón. Después de su inhalación, el monóxido de carbono se une rápidamente a la hemoglobina para formar carboxihemoglobina. La afinidad de este gas por la hemoglobina es de 230 a 270 veces mayor que por el oxígeno. Incluso bajas concentraciones de monóxido de carbono en el aire pueden dar lugar a concentraciones significativas de carboxihemoglobina. Además, el monóxido de carbono unido aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en otros lugares de unión con éste, impidiendo la descarga de oxígeno en los tejidos y reduciendo aún más su llegada (fig. 43.7). Los síntomas de la intoxicación por monóxido de carbono son compatibles con los de la hipoxia; los lugares de mayor sensibilidad son el cerebro y el corazón. Los síntomas consisten en cefalea, disnea, apatía, confusión mental y somnolencia; si la exposición es más elevada aparecen convulsiones, coma y muerte. Para el tratamiento de esta intoxicación procede apartar al paciente sin demora de la fuente de monóxido de carbono y administrarle oxígeno al 100% a través de una mascarilla sin reinhalación o un tubo endotraqueal. En los pacientes gravemente intoxicados puede estar indicada la oxigenoterapia en una cámara hiperbárica.

2. **Cianuro:** Una vez absorbido en el organismo, el cianuro se une rápidamente a muchas metaloenzimas y las inactiva. Su principal acción tóxica se debe a la inactivación de la enzima citocromo oxidasa (citocromo a_3), que causa la inhibición de la respiración celular. Los tejidos con altas necesidades de oxígeno se ven afectados adversamente, incluso en presencia de éste. Puede producirse incluso la muerte rápida por paro respiratorio de origen central. La intoxicación por

cianuro se trata con antídotos específicos (v. pág. 227).

3. **Sílice:** Los mineros, los trabajadores de fundiciones, de lugares de construcción y los canteros tienen un riesgo especial de silicosis, quizás la enfermedad profesional conocida desde tiempos más remotos. La silicosis es una neumopatía progresiva que causa fibrosis y, con frecuencia, enfisema. Actualmente es un proceso incurable y el pronóstico es desfavorable. Sin embargo, con exposiciones menores, la silicosis no siempre es mortal o debilitante.

4. **Amianto:** La mayor amenaza para la salud pública asociada al amian to es de tipo pulmonar, por inhalación de las fibras susceptibles de quedar permanentemente en los alvéolos pulmonares. Los tres procesos que se asocian con mayor frecuencia con el amianto son la asbestosis, el mesotelioma y el cáncer de pulmón. Es posible que los síntomas de estas enfermedades no se manifiesten hasta 15 a 30 años después de la exposición al amianto. La asbestosis es una neumopatía crónica que se caracteriza por fibrosis intersticial pulmonar y fibrosis o calcificaciones pleurales. Los síntomas iniciales consisten en disnea y, posteriormente, tos y dolor torácico. La asbestosis es una enfermedad progresiva sin tratamiento específico y puede ser letal. El mesotelioma es un tipo raro de cáncer que se origina habitualmente en la pared torácica (aunque a veces puede aparecer en la cavidad abdominal) y que, al parecer, sólo puede deberse a la exposición al amianto. El primer síntoma aparente suele ser el dolor en las proximidades de la lesión, con disnea y tos al propagarse a la pleura. Los pacientes no suelen sobrevivir más de 2 años después del diagnóstico. En todos los procesos inducidos por el amianto, el tratamiento es princi palmente sintomático y de apoyo.

INTOXICACIÓN O VENENO	ANTÍDOTO(S)
Paracetamol	*N-acetilcisteína*
Fármacos anticolinérgicos	*Fisostigmina*
Benzodiazepina	*Flumazenilo*
Monóxido de carbono	*Oxígeno (± cámara hiperbárica)*
Cianuro	*Perlas de nitrito de amilo* *Nitrito sódico* *Tiosulfato sódico*
Digital	*Antidigoxina (fragmentos de anticuerpos antidigoxina)*
Metanol Etilenglicol	*Fomepizol*
Heparina	*Sulfato de protamina*
Plomo	*Ácido dimercaptosuccínico*
Mercurio Arsénico Oro	*Dimercaprol*
Metahemoglobinemia	*Azul de metileno*
Opiáceos	*Naloxona, nalmefeno o naltrexona*
Organofosforados Carbamatos Gases neurológicos	*1) Atropina* *2) Pralidoxima*

Figura 43.8
Antídotos comunes.

IV. ANTÍDOTOS

Solamente existen antídotos químicos específicos para un pequeño número de sustancias químicas o grupos de ellas (fig. 43.8). A continuación se describen las estrategias básicas para el uso de los antídotos químicos específicos, con ejemplos de cómo pueden aplicarse en cada caso.

A. Antagonizar farmacológicamente la acción tóxica

La *atropina* es un antagonista de los receptores muscarínicos que se utiliza como antídoto para la intoxicación por anticolinesterasas (v. pág. 55). Su acción consiste en bloquear la llegada del exceso de acetilcolina a los receptores muscarínicos.

B. Acelerar la desintoxicación del agente tóxico

Las dosis muy altas de *paracetamol* producen necrosis hepática porque la acción del citocromo P450 lo activa metabólicamente. La administración de N-*acetilcisteína*sustituye al glutatión y se

une a los metabolitos reactivos producidos por el *paracetamol*, inactivándolos. Para que la N-*acetilcisteína*sea eficaz, debe administrarse lo más pronto posible (en el plazo de 8 a 10 h tras la ingestión del *paracetamol*).

C. Proporcionar una diana alternativa

La intoxicación por cianuro se trata en dos fases. Se administra primero nitrito sódico para inducir la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina, que tiene una elevada afinidad por el cianuro, y obtener cianometahemoglobina. También puede usarse para este fin el nitrito de amilo. A continuación hay que acelerar la desintoxicación y se administra tiosulfato sódico, que acelera la producción de tiocianato, mucho menos tóxico que el cianuro y que es eliminado rápidamente por la orina. En los pacientes que presenten inhalación de humos y toxicidad por cianuro no debe inducirse la metahemoglobina, a menos que la concentración de carboxihemoglobina sea inferior al 10%. De otro modo, la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre sería demasiado baja.

D. Reducir la activación metabólica

Se cree que la toxicidad del metanol está mediada por el ácido fórmico, que se produce cuando la enzima alcohol deshidrogenasa metaboliza el metanol. El *fomepizol* se considera un antídoto del metanol, ya que inhibe la actividad de dicha enzima (v. fig. 43.3) y enlentece el ritmo metabólico del metanol, con lo cual se reduce la tasa de producción de ácido fórmico y se protege al paciente de sus efectos tóxicos.

E. Restaurar el blanco alterado

La acetilcolinesterasa, inhibida cuando se fosforila por acción de los compuestos organofosforados, a menudo puede ser reactivada gracias al an tídoto *pralidoxima* (v. pág. 52).

F. Quelantes

Los quelantes son fármacos que forman enlaces covalentes con los metales catiónicos. El complejo quelantemetal se elimina luego por la orina, y esto facilita en gran medida la excreción del metal pesado. Lamentablemente, los quelantes no son específicos de los metales pesados y, a menudo, pueden quelarse también metales esenciales, como el zinc. Además, algunos quelantes provocan por sí mismos efectos adversos importantes, y su empleo en el tratamiento de las intoxicaciones por metales pesados sólo debe llevarse a cabo cuando los beneficios del tratamiento quelante superen los riesgos.

1. **Dimercaprol:** El *dimercaprol*, conocido también como British Anti-Lewisite (BAL), fue el primer quelante que se utilizó; fue desarrollado durante la Segunda Guerra Mundial contra el gas arsenical de guerra Lewisite. El *dimercaprol* se utiliza como quelante del mercurio y del arsénico, y en combinación con el edetato cálcico disódico, para tratar la intoxicación por el plomo. No es eficaz por v.o. y suele administrarse por vía i.m. El uso del *dimercaprol* queda limitado por su capacidad para aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca.
2. **Succímero:** El *succímero* (*ácido dimercaptosuccínico*) es un derivado del *dimercaprol* con eficacia por v.o. Aparte de la vía de administración, otra ventaja sobre el *dimercaprol* es que no aumenta la presión arterial ni la frecuencia cardíaca durante el tratamiento, aunque se han observado algunas elevaciones de las enzimas hepáticas. El *succímero*está autorizado actualmente para el tratamiento de la intoxicación por plomo, pero también puede ser eficaz en la quelación de otros metales.
3. **Edetato cálcico disódico:** El edetato cálcico disódico (EDTA) se utiliza principalmente para el

tratamiento de la intoxicación por plomo, pero también puede usarse para la intoxicación por otros metales. No es eficaz por v.o, y suele administrarse por vía i.v. o i.m. La sal disódica cálcica de EDTA debe ser la forma utilizada para prevenir la quelación del calcio y su agotamiento en el organismo. El edetato cálcico disódico puede producir lesiones renales, reversibles cuando se suspende la administración del fármaco.

V. DROGAS DE DISEÑO Y DROGAS DE LA CALLE

Las ”drogas de diseño“ son derivados sintéticos de sustancias controladas por el gobierno, creadas alterando ligeramente la estructura molecular de los fármacos existentes y elaboradas en laboratorios clandestinos para un uso ilegal. La mayoría de estas drogas tienen algunas propiedades psicoactivas y causan trastornos visuales, pero no son verdaderos alucinógenos como la *dietilamidadel ácido lisérgico* (LSD).

A. Metilendioximetanfetamina

Muchas de las drogas de diseño más populares que se encuentran hoy día en la calle son análogos de la *anfetamina*. La *metilendioximetanfetamina* (MDMA) es una de las utilizadas con más frecuencia. La MDMA, que se conoce habitualmente como éxtasis, posee efectos centrales estimulantes y psicodélicos. Su uso es popular entre los que acuden a fiestas *rave* (delirantes) nocturnas, discotecas y conciertos de rock.

1. Mecanismo de acción: La MDMA actúa principalmente sobre las neuronas que sintetizan y liberan el neurotransmisor serotonina (5-HT). La MDMA libera 5-HT en la hendidura sináptica, inhibe su síntesis y bloquea su recaptura (fig. 43.9). La consecuencia es que aumenta la concentración de 5-HT en la hendidura sináptica y se agotan sus depósitos intracelulares. La serotonina regula el estado de ánimo, el apetito y la temperatura corporal. Por lo tanto, entre los consumidores de MDMA predominan los efectos serotoninérgicos sobre los dopaminérgicos (toxicidad de las *anfetaminas*; v. pág. 121). Los efectos de la MDMA se inician en el plazo de 1 h tras su ingestión y duran habitualmente de 3 a 6 h.

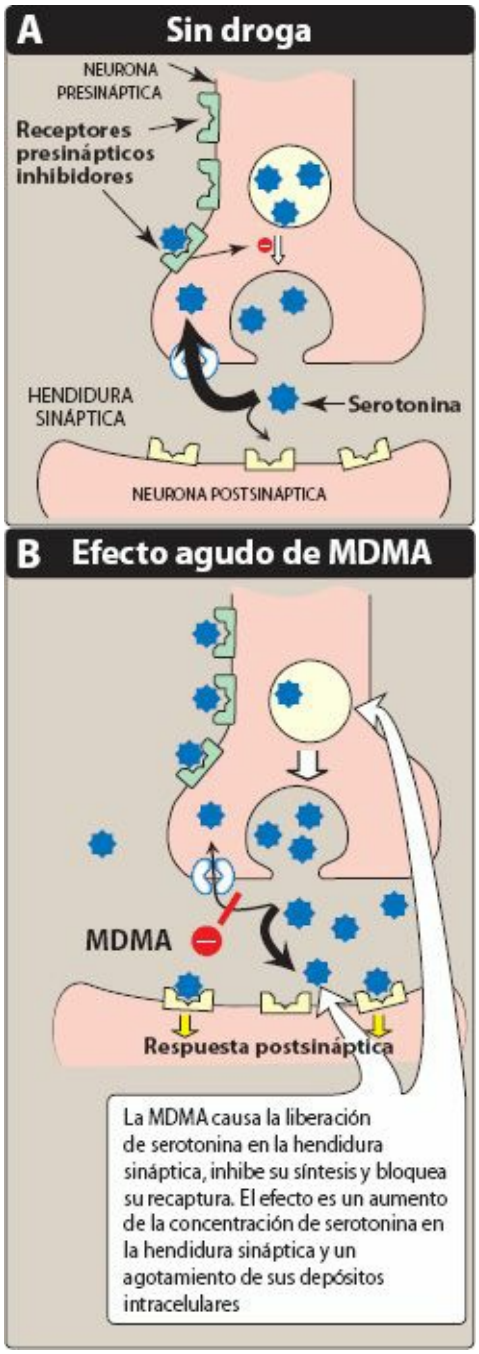


Figura 43.9
Mecanismo de acción propuesto para la metilendioximetanfetamina (MDMA).

2. Manifestaciones clínicas

a. Cardiopulmonares. Las manifestaciones cardiopulmonares derivadas del consumo de éxtasis consisten en taquicardia, taquipnea, hipertensión, vasoespasmo, hipertensión pulmonar, disritmias, valvulopatías e infarto del miocardio.

b. Neurológicas. Los síntomas incluyen midriasis, nistagmo, movimientos espasmódicos de la cabeza, hipertermia, disfunción sexual, convulsiones e infarto cerebral. El agotamiento de la dopamina y la 5-HT en la sinapsis puede originar destrucciones neuronales irreversibles y síndrome serotoninérgico, especialmente al combinar se con otros fármacos serotoninérgicos.

c. Psicológicas: La mayoría de los consumidores de éxtasis describe una sensación de bienestar e interactividad social, empatía, euforia, agitación, alucinaciones visuales y táctiles y, algunas veces, ansiedad. El abuso crónico produce síntomas psicóticos (por los efec tos dopaminérgicos)

y conducta obsesivo-compulsiva.

d. Osteomusculares: Los signos y síntomas habituales consisten en rechinamiento de dientes (bruxismo), cierre intenso de la mandíbula (trismo), aumento de la actividad muscular con calambres, y rabdomiólisis.

e. Otras manifestaciones: En el uso crónico y en las sobredosis es frecuente observar deshidratación, hiperglucemia y acidosis metabólica. Al aumentar la ingestión de agua se produce una peligrosa hiponatremia por dilución, además del aumento en la diuresis debido a la inhibición de la hormona antidiurética, podría reducir el sodio, y de este modo predispone a las convulsiones y al edema cerebral.

3. Tratamiento: El tratamiento de la ingestión aislada de MDMA consiste en medidas de apoyo. La hiponatremia asintomática se trata con restricción hídrica. La hipertensión rebelde puede combatirse con *nitroprusiato* o *fentolamina.* La hipertermia se trata con enfriamiento externoenérgico con agua helada, paños húmedos y ventiladores. La ansiedad,la agitación y las convulsiones se tratan con *diazepam.*

B. Ácido γ-hidroxibutírico

En las discotecas y fiestas *rave* se consume el ácido por su capacidad para producir de inmediato un estado de euforia. La intoxicación rápida y eficaz, y el efecto amnésico producido por el GHB hacen que esta droga sea atractiva para los que perpetran agresiones sexuales. El GHB suele administrarse por v.o. y se absorbe rápida y eficazmente en el aparato digestivo. El comienzo de su acción es muy rápido, en el pla zo de 15 min, y alcanza su máximo entre los 40 y los 120 min.

1. Mecanismo de acción: Las acciones del GHB exógeno están mediadas principalmente por el receptor $GABA_B$ Las dosis bajas de la droga estimulan la síntesis de dopamina pero inhiben su liberación, y por esta razón se concentra en la terminación nerviosa. A dosis altas de GHB se desencadena la liberación de dopamina. El GHB también actúa a través del sistema opioide endógeno, y esto puede explicar la produc ción de euforia.

2. Manifestaciones clínicas

a. Cardiopulmonares: El uso crónico de GHB puede ocasionar complicaciones cardiovasculares graves, hipoxia, bradicardia, hipoten sión, bradipnea y disritmias.

b. Sistema nervioso central: Los efectos sobre el SNC son habituales e incluyen la euforia con las dosis pequeñas, un sueño profundo con las dosis moderadas y un estado comatoso con las dosis altas. Los efectos amnésicos y la pérdida de la inhibición sexual hacen que el GHB se utilice habitualmente para cometer agresiones sexuales. También es frecuente que aparezcan alucinaciones, agitación (especialmente con la excitación sexual), convulsiones, mioclonías y lenguaje confuso.

c. Psicológicas: La mayoría de los consumidores describe una sensación de bienestar y euforia asociado a interactividad social y empatía.

d. Otras: Puede producirse sialorrea, vómitos e hipotermia.

3. Tratamiento: El tratamiento de la ingestión aislada de GHB consiste en proporcionar medidas de apoyo. En los pacientes con depresión importante del SNC por sobredosis de GHB es esencial la intubación para proteger la vía aérea, debido a la elevada incidencia de vómitos. La bradicardia que no responde a los estímulos se trata con *atropina.* El *pentobarbital*se ha utilizado con éxito para el

tratamiento de los síntomas intensos de abstinencia de GHB.

preguntas de estudio

Elija la MEJOR respuesta.

43.1 Un niño de 3 años acude al servicio de urgencias por llanto continuo y rechazo del alimento durante los últimos días. La madre informa que el niño ha estado llorando de manera continua y ”no ha querido jugar ni comer“ en los últimos días. También comenta que las deposiciones han sido irregulares, sobre todo con estreñimiento, y también a veces con diarrea, y que el niño sufre frecuentes dolores abdominales. El niño presenta una alteración del estado de consciencia, con dificultad para despertar, y comienza a convulsionar. El clínico descarta la presencia de infección u otras causas médicas. La madre explica que la vivienda es antigua y no se ha reparado o pintado desde la década de 1940, y que la pintura se desconcha en torno a puertas y ventanas. El niño respira espontáneamente y la micción es normal. ¿Qué tóxico cabría es perar que causara este grave cuadro en el niño?

A. Mercurio.

B. Plomo.

C. Cadmio.

D. Asbesto.

E. Cianuro.

Respuesta correcta = B. La intoxicación por plomo es frecuente en los niños que habitan en casas viejas que se pintaron antes de suprimir el plomo en las pinturas. Los niños de corta edad ingieren las desconchaduras de pintura con plomo con facilidad, y unos niveles altos de plomo pueden conducir a los signos y síntomas descritos, así como a torpeza, confusión mental, cefalea, coma, estreñimiento, espasmos intestinales y anemia. Es raro que se produzca la muerte si se emplea el tratamiento quelante. El succímero es un buen agente quelante típico para el plomo. El mercurio no suele ocasionar problemas a estas edades. El mercurio elemental ingerido es relativamente inocuo, y los niños de esta edad no presentan exposición laboral a las sales de mercurio (cloruro de mercurio) o al mercurio orgánico, como el que se encuentra en el timerosal. El mercurio provoca también trastornos del movimiento y temblores. La intoxicación por cadmio suele producirse por ingestión de alimentos contaminados y ocasiona lesiones renales y pulmonares, que no presenta este paciente. Tampoco se observa en este niño la disnea que con el tiempo puede convertirse en la tos persistente que se ve en la intoxicación por amianto. De haberse intoxicado con cianuro, la muerte habría ocurrido pronto después de la detención de la fosforilación oxidativa y la producción de trifosfato de adenosina en la respiración, pero este niño ha presentado síntomas por varios días.

43.2 Un hombre de 41 años, relojero de profesión, acude al servicio de urgencias después de que un compañero de trabajo lo encontrara inconsciente, tendido en el suelo en el establecimiento. El acompañante afirma que el paciente se había quejado de frío desde las 8 de la mañana (la calefacción central estaba estropeaday la temperatura exterior era de 1°C), y que desde el mediodía presentaba cefalea, somnolencia, confusión mental y náuseas. El clínico observa que los labios y los lechos ungueales del paciente son de color rojo cereza. ¿Cuál es el tóxico que con más probabili dad ha causado estos signos y síntomas?

A. Amianto

B. Cianuro

C. Cloroformo

D. Monóxido de carbono

E. Éxtasis.

Respuesta correcta = D. Aunque en los relojeros y otros profesionales que utilizan la galvanoplastia el riesgo de exposición al cianuro es mayor, ya que en muchos baños de chapado se utilizan ingredientes que contienen cianuro (p. ej., cianuro potásico),

este paciente presenta los signos clásicos de la intoxicación por monóxido de carbono, como coloración rojo cereza de los labios y lechos ungueales, cefalea, confusión mental, náuseas y somnolencia que conduce a la pérdida de conciencia. La historia también sugiere que el paciente ha utilizado una estufa o calentador, y esto sería compatible con esta descripción. La presentación inicial de la intoxicación por amianto suele ser el cáncer de pulmón o el mesotelioma. La intoxicación por dosis bajas de cianuro, como las propias de exposiciones laborales, puede presentarse con pérdida de la conciencia, cefalea y confusión mental. Sin embargo, la toxicidad por cianuro suele provocar también vértigo en los estadios iniciales, disnea y coloración rosada (no sólo en los labios y en las uñas), y luego progresa rápidamente a un coma profundo de evolución fatal. El cloroformo puede causar mareos, astenia y pérdida de la conciencia, pero los pacientes no presentan color rojo cereza en los labios y en las uñas. Estos síntomas no son consistentes con sobredosis de éxtasis, en la cual suele observarse hipertermia, no ”sensación de frío“.

43.3 Un trabajador emigrante de 50 años acude al servicio de urgencias desde el campo donde estaba trabajando, y presenta diarrea, lagrimeo, náuseas, vómitos y sudoración. El clínico observa que el paciente tiene un aspecto ansioso y presenta fasciculaciones finas en los músculos de la parte alta del tórax, además de pupilas puntiformes. ¿Qué antídoto hay que emplear inicialmente?

A. N-acetilcisteína.

B. Nitrito sódico.

C. Edetato cálcico disódico.

D. Atropina.

E. Fomepizol.

Respuesta correcta = D. La atropina es apropiada para este paciente, ya que presenta síntomas compatibles con la intoxicación por organofosforados (pesticidas). El mnemónico SLMSDE (salivación, lagrimeo, micción, sudoración, diarrea por exceso de motilidad intestinal y emesis) se puede utilizarpara recordar los signosy síntomas de la toxicidadcolinérgica. Un antídoto anticolinérgico como la atropina sirve para controlar estos síntomas muscarínicos. Para tratar los síntomas nicotínicos, como fasciculaciones (temblores o sacudidas musculares involuntarias) puede usarse el antídoto pralidoxima. La N-acetilcisteína es el antídoto para las sobredosis de paracetamol y actúa como donante de grupos sulfhidrilo. El nitrito sódico es uno de los fármacos que se incluyen en el botiquín de antídotos para el cianuro (nitrito de amilo, nitrito sódico y tiosulfato sódico). El edetato cálcico disódico es el agente quelante para los metales pesados, como el plomo. Fomepizolees el antídotopara el metanoly etilenglicol

43.4 Una mujer de 20 años se presenta en el servicio de urgencias después de haber sido abandonada en el aparcamiento de ambulancias con una nota donde se afirmaba que ”había tomado éxtasis en una fiesta y quedó inconsciente“. La paciente sigue inconsciente, con frecuencia cardíaca de 140 lpm, temperatura de 39,7°C, pupilas puntiformes, ausencia de ruidos intestinales, presión arterial de 85/40 mmHg, sudoración profusa y saturación de oxígeno del 86% en aire ambiental. ¿Cuál de los siguientes signos no sería una manifestación clínica de la intoxicación por éxtasis?

A. Taquicardia.

B. Hipertermia.

C. Pupilas puntiformes.

D. Sudoración.

E. Depresión respiratoria.

Respuesta correcta = C. Taquicardia, hipertermia, sudoración y pérdida de la consciencia son signos y síntomas típicos de la sobredosis de éxtasis. Las pupilas puntiformes, así como la ausencia de ruidos intestinales, la baja saturación de oxígeno (depresión respiratoria) y la hipotensión son buenos indicadores de la intoxicación por opiáceos. Probablemente se tra ta de una sobredosis de múltiples drogas.

43.5 Un hombre de 23 años se presenta en el servicio de urgencias en estado inconsciente y acompañado desu novia, quien manifiesta al clínico que estaban en una fiesta *rave*y una pareja les dio lo que parecía ser agua en una botella. Su novio bebió una cuarta parte de la botella y cayó inconsciente. El paciente presenta hipoxia, bradicardia, hipotensión, bradipnea y cambios

electrocardiográficos. La acompañante afirma que no tomaron drogas y que sólo habían acudido por la música. El análisis de orina es negativo para opiáceos, marihuana, metadona, benzodiazepinas, barbitúricos, PCP, anfetaminas y cocaína. El clínico sospecha una intoxicación por GHB. ¿Cuál de los siguientes sínto mas produce habitualmente la ingestión de GHB?

A. Taquicardia.

B. Hipertermia.

C. Hipertensión.

D. Depresión respiratoria.

E. Sudoración.

Respuesta correcta = D. La depresión respiratoria se asocia con la ingestión de GHB. Este paciente presenta síntomas asociados con la intoxicación por esta droga. Las otras opciones corresponden a la sobre dosis de éxtasis.



Nota: los números de página seguidos de la letra «*f*» indican figuras y los números de página en negritas indican los debates principales.

A

Abacavir (ABC), 461*f*, 471, 473, 473*f*
Abatacept, 526*f*, 539, **544**
ABC. *Véase* Abacavir (ABC)
Abciximab, 243*f*, **249**, 249*f*
ABELCET, 430. *Véase también* Anfotericina B
ABILIFY. *Véase* Aripiprazol
Abortivos, 549, 550*f*
Absorción de los fármacos, 1, 1*f*, 6-10
  flujo sanguíneo, 8
  glucoproteína P, 8, 8*f*
  pH, 7-8,
  vía de administración, 5*f*
Acamprosato, 112*f*, 121
Acarbosa, 301*f*, 308*f*, **311**, 314*f*
Acatisia, 163
  con antipsicóticos, 166
ACATIVASE. *Véase* Alteplasa
Accidente cerebrovascular
  fármacos utilizados en el tratamiento, 248
  isquémico agudo, 243, 259, 259*f*
  isquémicos, fármacos usados en el tratamiento, 246
  prevención, 247-248, 532-533
  recurrente, hipertensión y, tratamiento, 230*f*
ACCOLATE. *Véase* Zafirlukast
ACCUNEB. *Véase* Albuterol
ACCUPRIL. *Véase* Quinapril
ACCURETIC. *Véase* Quinapril + hidroclorotiazida
Acebutolol, 87*f*, 90*f*-91*f*, **94-95**, 95*f*-97*f*
  angina de pecho, 219*f*
Acetaminofén, 521-522, 525, 525*f*, 530*f*, 534, **537-538**, 538*f*
  hepatotoxicidad, 538, 538*f*
  hidrocodona y, 176
  interacciones medicamentosas, 471
  oxicodona y, 175-176
  seguridad
    gota, 538
    niños, 538
  toxicidad, 538, 538*f*
    antídoto, 538, 565, 565*f*
Acetazolamida, 54, 94*f*, 277*f*-278*f*, **287-288**, 287*f*

Acético, ácido, derivados, **535**, 537*f*
Acéticos, ácidos, heteroarilo, 535-536
Acetil coenzima A **(**AcCoA), 47, **49***f*
Acetilación, isoniazida, 401, 401*f*
Acetiladores
  lentos, 423, 423*f*
  rápidos, 423, 423*f*
N-Acetilbenzoiminoquinona, 538
N-Acetil-p-benzoquinoneimina, **538**
Acetilcisteína-N, 538, 565, **565***f*
Acetilcolina, 47*f*, **51**-**52**
  acciones, 38, **51**-**52**, **57***f*
  almacenamiento en vesículas, 48, 49*f*
  degradación de los, 49, **49***f*
  en enfermedad de Parkinson, 102, 102*f*
  estructura, 51*f*
  liberación, 48, 49*f*
  neurotransmisor, 43-44, 43*f*, 47
  secreción de ácido gástrico, 352, **353***f*
  síntesis, 47, 49*f*
  transducción de señales en el receptor muscarínico, mecanismos, 50
  unión al receptor, 49, 49*f*
    en vía de excitación, 100, 100*f*
Acetilcolinesterasa (AChE)
actividad, 49, 49*f*, 51*f*
  inhibidores, 47, **54**-**56**
    acción intermedia, 54-55
    corta acción, 54, 54*f*
    efectos adversos, 108, 108*f*
    enfermedad de Alzheimer, 108
    mecanismo de acción, 54, 54*f*
    toxicología, 57
  inhibidores de insecticidas, 561
  reactivación, 47*f*, 57
Acetilprocainamida-N (PNA), 212
Acetiltransferasas, 378
Acetona, 561
Aciclovir, 461*f*, 466-467, 466*f*, 469*f*
α_1-ácida, glucoproteína, unión de la proteasa, inhibidores, 475
Ácido clavulánico + amoxicilina, 382*f*
  administración, 385
  efecto sobre crecimiento de β-lactamasa que producen *E. coli*, 390, 390*f*
  espectro antibacteriano, 383
  estabilidad a la penicilinasa, 384*f*
  estabilidad de ácido, 384*f*
  mecanismo de acción, 390
Ácido clavulánico + ticarcilina, 382*f*
  administración, 385
  espectro antibacteriano, 384
  estabilidad a la penicilinasa, 384*f*
Ácido(s) débiles, **7**, **7***f*, **9**
  eliminación renal, 17-18
Acinetobacter baumannii, 398
Acinetobacter spp., 389*f*
ACIPHEX. *Véase* Rabeprazol
Acrivastina, 552*f*-553*f*
  con seudoefedrina, 549*f*
Acrocianosis, 88
Acroleína, **11**
Acromegalia, 293-294

ACTH. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona (corticotropina, ACTH)
Actinomicina D. *Véase* Dactinomicina
Actinomyces, fármacos para, 389*f*, 391*f*
ACTIQ. *Véase* Fentanilo
Activado, tiempo de tromboplastina parcial (TTPA), 253
actividad, 157-158, 158*f*
ACTONEL. *Véase* Risedronato
ACTOS. *Véase* Pioglitazona
ACULAR. *Véase* Ketorolaco
Acuosa, penicilina G, carga de potasio con, 386
ACUVAIL. *Véase* Ketorolaco
ADALAT. *Véase* Nifedipina
Adalimumab, 526*f*, 539, 541, 543
Adamantano derivados, 462-463
ADCIRCA. *Véase* Tadalafilo
ADDERALL XR. *Véase* Anfetamina
ADDERALL. *Véase* Anfetamina
Addison, enfermedad de
diagnóstico, 293
tratamiento, 333
Adefovir, 461*f*, 464
Adefovir dipivoxil, 465
Adenilciclasa del sistema, 27, 27*f*, 45, 45*f*, 50, 72-73, 73*f*, 76, 170, 527
función cardiaca, 204, 204*f*
histamina, 551
secreción de ácido gástrico, 352, 353*f*
ADENOCARD. *Véase* Adenosina
ADENOSCAN. *Véase* Adenosina
Adenosina, 43, 207*f*
difosfato de (ADP), y activación de plaquetas, **244***f*-245*f*, **245**-**246**
monofosfato de, cíclico. *Véase* Cíclico, monofosfato de adenosina (AMP)
tratamiento antiarrítmico con, 208*f*, 209, **217**
trifosfato de (ATP)
transporte activo, 6, 6*f*
vesículas de almacenamiento de acetilcolina, 48
ADIPEX-P. *Véase* Fentermina
ADN, girasa, 377*f*, 409, 412
ADN (ácido desoxirribonucleico), mutaciones, y resistencia a fármacos, 377
Adolescente(s), depresión, tratamiento farmacológico, 153
ADRENALINA. *Véase* Epinefrina Adrenérgicas, neuronas, 44-45, 44*f*, 69-74
fármacos que actúan sobre, 96
neurotransmisión, 69-70
Adrenérgicos, bloqueadores, agentes
α-. *Véase* Bloqueadores alfa
β-. *Véase* Bloqueadores beta Adrenérgicos, fármacos, 47, 96
Adrenérgicos, receptores (adrenoceptores), 43*f*, 71-74
α-, 26*f*, 71-72, 72*f*-73*f*, 84*f*
bloqueo por parte de antidepresivos tricíclicos, 156-157
α_1-, 72, 84*f*
segundos mensajeros, 72, 73*f*
subtipos, 72
α_2-, 72, 73*f*, 84*f*
segundos mensajeros, 72, 73*f*
subtipos, 72
antihistamínicos H_1, 552, 553*f*
β-, 26*f*, 71-73, 72*f*-73*f*, 84*f*
β_1, 73, 73*f*, 84*f*
β_2-, 73, 73*f*, 84*f*
β_3-, 73, 84*f*

desensibilización, 74
distribución, 73
fármacos antipsicóticos, 162-163, 163*f*
insuficiencia cardíaca, 196-197, 197*f*
respuestas mediadas por, 73, 73*f*
tipos, 71-72, 72*f*
Adrenocortical, insuficiencia
primaria
diagnóstico, 293
tratamiento, 333
secundaria
diagnóstico, 293
tratamiento, 333
terciaria, tratamiento, 333
Adrenocorticales, esteroides. *Véase* Corticoesteroides
Adrenocorticoides. *Véase* Corticoesteroides
Adrenocorticoesteroides. *Véase* Corticoesteroides
Adrenocorticotrópica, hormona (corticotropina, ACTH), **292-293**, 292*f*-293*f*, 331, 332*f*
ADRIAMICINA. *Véase* Doxorrubicina
Adsorbentes, antidiarreicos, **360**, 360*f*
ADVIL. *Véase* Ibuprofeno
Aeróbicas, infecciones, medicamentos utilizados en el tratamiento, 387, 387*f*
Afentanil, efectos analgésicos, 171*f*
Aferentes, neuronas, del sistema nervioso autónomo, 37-38
Afinidad, receptor-ligando, 31
AFINITOR. *Véase* Everolimus
Africana, enfermedad del sueño. *Véase* Tripanosomiasis
AFRIN. *Véase* Oximetazolina
AGENERASE. *Véase* Amprenavir
AGGRENOX. *Véase* Dipiridamol + aspirina
Agonistas, 32-33, 32*f*
adrenérgicos. *Véase* Agonistas adrenérgicos
colinérgicos. *Véase* Colinérgicos, agonistas
completa, 32, 32*f*-33*f*
definición, 30, 32
inversa, 32*f*, 33
mecanismo de acción, 26
muscarínico. *Véase* Muscarínicos, agonistas
parcial, 32-33, 32*f*, 33*f*
receptor de desensibilización/regulación a la baja, 29, 30*f*
receptor de dopamina. *Véase* Dopamina, receptor(es), agonistas
Agonistas adrenérgicos, 69*f*
acción
central, 238-239
directa, 69*f*, 75, 75-82, 75*f*
interacciones medicamentosas con, 157*f*
indirecta, 69*f*, 75, 75*f*, **82-83**
interacciones medicamentosas con, 157*f*
α-
rinitis alérgica, 339*f*, 348-349, 348*f*
tópico, para glaucoma, 94*f*
α_2-, efectos sobre MAC de anestésicos inhalatorios, 137
β-, 95*f*, 339*f*
efectos cardiacos, 204, 204*f*
EPOC, 339*f*
insuficiencia cardíaca, 204, 205, 205*f*
β_2-, 339*f*
asma
acción corta, 340-342, 341*f*, 346*f*
acción directa, 341-342
acción prolongada, 340-342, 346*f*

efectos adversos, 342
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 347
broncodilatación inhalado, 81, 81*f*
broncodilatadores, 81, 81*f*
características, 74-75, 74*f*
catecolaminas, 74
usos terapéuticos, 85*f*
efectos adversos, 83*f*
estructura, 74*f*
mecanismo de acción, 75, 75*f*
mezcla de acción, 69*f*, 75, 75*f*, 83
nocatecolamina, 74, 85*f*
sitios de acción, 69, 70*f*
sustituciones en nitrógeno de la amina, 75
tópico, para glaucoma, 94*f*
usos terapéuticos, 85*f*
Agranulocitosis, clozapina, 167
AGRASTAT. *Véase* Tirofibán
Agua, compartimentos de, distribución de fármacos, 11-12, 12*f*
Agua corporal total, volumen de distribución, 12
Aguda
leucemia linfoblástica, 488, 499
leucemia linfocítica, 487, 494, 502,
leucemia mieloide, 505
Agudo, síndrome coronario, 220-221, 248-249
AINES. *Véase* Flurbiprofeno
AKINETON. *Véase* Biperideno
AK-PENTOLATE. *Véase* Ciclopentolato
Albendazol, 455*f*, 457*f*, 459*f*, **460**
contraindicaciones, 460
en embarazo, 456*f*
ALBENZA. *Véase* Albendazol
Albúmina, proteína de unión con el fármaco, 11
Albuterol, 69*f*, **81-82**
inhalación oral, 4
mecanismo de acción, 29
receptor de especificidad, 85*f*
usos terapéuticos, 76, 8*f*, 342
Albuterol/ipratropio
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 347
inhaladores de dosis medidas, eliminación, 341
Alcohol. *Véase también* Etanol
contraindicaciones, insuficiencia cardíaca, 197
deshidrogenasa, 561
efectos adversos, 561
ingestión crónica, interacciones medicamentosas con, 257*f*
intoxicación, interacciones medicamentosas, 257*f*
retirada
antipsicóticos, 167
tratamiento farmacológico, 114
Alcoholismo. *Véase* Etanol, abuso
ALDACTONE. *Véase* Espironolactona
ALDOMET. *Véase* Metildopa; α-metildopa
Aldosterona
acciones, 279, 279*f*, 333
regulación de la presión arterial, 228, 229*f*
síntesis, 331, 332*f*
Aldosterona, antagonistas, 194*f*, 277, **286-287**, 286*f*
insuficiencia cardíaca, **205**
sitio de acción, 278*f*

Alemtuzumab, 505, 513*f*, **521**-**522**, 522*f*
Alendronato, 319, 363*f*, **365**-**366**, 366*f*
Alergeno y rinitis alérgica, 348
Alergia(s)
aspirina, 533
β-lactámicos, 386
cefalosporina, 389
glucocorticoides, 335
histamina, 550-551
mediadores, 551
medicamentos utilizados en el tratamiento, 335, 552
neomicina, 401
penicilina, 386
procaína, 148
Alérgica
reacción, a anestésicos locales, 148
rinitis, 339, 551
medicamentos utilizados en el tratamiento, 339*f*, 347-349, 552
tratamiento de las directrices, 348*f*
ALEVE. *Véase* Naproxeno
ALFENTA. *Véase* Alfentanilo
Alfentanilo, 169*f*, 175
Alfuzosina, 87*f*, **89**-**90**
tratamiento de hiperplasia prostática benigna, 329*f*
ALINIA. *Véase* Nitazoxanida
Aliskiren, **236**
contraindicaciones, 466
hipertensión, 227*f*
+ valsartán + hidroclorotiazida, 236
ALKERAN. *Véase* Melfalán
ALLEGRA. *Véase* Antihistamínicos*;* Fexofenadina
ALLI. *Véase* Orlistat
Almotriptán, 549*f*, 556
Aloinjerto, 513
Alopurinol, 500, 526*f*
enjuague bucal, 491-492
gota, 545, 545*f*, 546-547
interacciones
con 6-mercaptopurina, 489
medicamentosas, 309*f*, 518, 547
ALOXI. *Véase* Palonosetrón
Alprazolam, 111*f*, 358*f*
duración de la acción, 114*f*
efectos adversos, 116*f*
interrupción, después de recuperarse insomnio, 115*f*
propiedades antieméticas, 359
trastorno de pánico, 113
ventajas y desventajas, 121*f*
Alprostadil, 363, **528**-**529**
Alquilantes, agentes, 481*f*, **496**-**499**
artritis reumatoide, y riesgo de neoplasia con azatioprina, 541
carcinogenicidad, 496
mecanismo de acción, 482*f*, 496
mutagenicidad, 496
neoplasias secundarias, 486, 496
Alta densidad, lipoproteína de (HDL), 265
niveles plasmáticos, y riesgo de cardiopatía coronaria, 265, 268*f*
sérica, niveles de prevención de enfermedad coronaria, 268*f*
ALTACE. *Véase* Ramipril
Altamente activa, terapia antirretroviral (HAART), 470, 471*f*

Alteplasa, 243*f*, 257*f*, **258-259**, 258*f*
ALTERNAGEL. *Véase* Aluminio, hidróxido de
Alucinógenos, 123, **130-132**. *Véase también* Dietilamida del ácido lisérgico (LSD); Fenciclidina (PCP, polvo de ángel); Tetrahidrocannabinol (THC)
potencial para la dependencia, 124*f*
Aluminio, hidróxido de, 356-357
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
tratamiento contra la diarrea, **360**, 360*f*
ALUPENT. *Véase* Metaproterenol
Alzheimer, enfermedad de, 47, 56
fisiopatología, 101, 108
medicamentos utilizados en el tratamiento, interacciones medicamentosas, 554
prevalencia, 101
tratamiento farmacológico, 99*f*, 108-109
Amantadina, 99*f*, 461*f*, **462-463**, 463*f*
antiparkinsonianos, acción, **107**
eficacia en influenza A, 462, 463*f*
espectro antivírico, 469*f*
mecanismo de acción, 462, 469*f*
AMARYL. *Véase* Glimepirida
Ambenonio, 47*f*, **56**
AMBIEN. *Véase* Zolpidem
AMBISOME, 430, 431*f*. *Véase también* Anfotericina B
Amebiano, absceso hepático, 443-444
Amebiasis, **441-444**, 441*f*-442*f*, 444*f*
Amebicida, fármacos. *Véase* Amebicidas
Amebicidas, **441-444**, 444*f*
clasificación, 442
luminal, 442, 442*f*, **443-444**
mixto, 442, **442-443**, 442*f*
sistémica, 442, 442*f*, **444**
sitios de acción, 442, 442*f*
Amenorrea, fármacos antipsicóticos, 167
AMERGE. *Véase* Naratriptán
Amianto, toxicidad del, 560, 565
AMICAR. *Véase* Aminocaproico, ácido
AMIDATO. *Véase* Etomidato
Amikacina, 395*f*, 399-400, 422, 426
AMIKIN. *Véase* Amikacina
Amilina analógica, sintética, 301*f*, 303, **306-307**
Amilina, 303
Amilo, nitrito de, 565*f*, 566
Amilorida, 232, 277*f*-278*f*, 279, 283, **287**
baterías de litio-inducida por diabetes insípida, 159
Amine, sistema de transporte, 70
p-Aminobenzoico, ácido, 414, 414*f*
γ-aminobutírico, ácido (GABA)
anestésicos generales, 139, 140*f*
barbitúricos, 117
benzodiazepinas, 111-112, 113*f*
enfermedad de Parkinson, 101-102*f*
neurotransmisor, 43, 100, 101*f*, 111
receptor, 111-112, 113*f*
anestésicos generales, 139, 140*f*
barbitúricos, 117
benzodiazepinas, 111-112, 113*f*
γ-aminobutírico, ácido, transaminasa (GABA-T), 189
Aminocaproico, ácido, 243*f*, 259, **261**
Aminociclitol, 399
Aminoglucósidos, 375, 375*f*, 395*f* y **399-401**

absorción, 374
administración, 400, 400*f*
beta-lactámicos, la sinergia, 399, 484
dependiente de concentración bactericida, 374
destino, 400, 400*f*
distribución, 12, 400
efectos
adversos, 400-401, 400*f*
vestibulares, 401
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
espectro antibacteriano, 399
farmacocinética, 400, 400*f*
interacciones medicamentosas, 66
mecanismo de acción, 398*f*, 399
nefrotoxicidad, 400-401
de ciclosporina, 515
niveles plasmáticos
artesa, 400
máximo, 400
seguimiento, 400
ototoxicidad, 379, 400-401
parálisis neuromuscular por, 401
resistencia a, 377*f*, 400
tuberculosis, 421*f*, 422
usos terapéuticos, 399, 399*f*
Aminoglutetimida, 482*f*, **503**
Aminosalicílico, ácido, 421*f*
tuberculosis, 422, 426, 426*f*
Amiodarona, 207*f*, **215**, 215*f*
digoxina, toxicidad, 203, 203*f*
interacciones medicamentosas, 321, 368
tratamiento antiarrítmico, 208*f*, 211, 214, **215**
Amiotrófica, esclerosis lateral (ELA), tratamiento farmacológico, 100*f*, 110
AMITIZA. *Véase* Lubiprostona
Amitriptilina, 151*f*, **155-157**
efectos adversos, 159*f*
interacciones medicamentosas, 537
profilaxis de migraña, 557*f*
prolongación del intervalo QT inducida por, 211
usos terapéuticos, 156, 169
Amlodipino, 237, 237*f*, 238
angina, 219*f*
hipertensión, 227*f*
Amnesia
anterógrada, inducida por las benzodiazepinas, 112, 145
benzodiazepina-inducido, 113-114
Amobarbital, 111*f*. *Véase también* Barbitúricos
duración de la acción, 117, 117*f*
ventajas y desventajas, 121*f*
Amoxapina, 151*f*, **156**, 159*f*
Amoxicilina, 381*f*
absorción, 385
ácido, estabilidad, 384*f*
administración, 385
costos, 374*f*
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
espectro antibacteriano, 383
terapia para infección por *Helicobacter pylori*, 352
Amoxicilina/ácido clavulánico. *Véase* Ácido clavulánico + amoxicilina
AMOXIL. *Véase* Amoxicilina

AMPHOTEC, 430. *Véase también* Anfotericina B
Ampicilina, 381*f*, 382
ácido, estabilidad, 384*f*
espectro antibacteriano, 375, 376*f*, 383, 383*f*
reacción de hipersensibilidad a, 386
Ampicilina/sulbactam. *Véase* Sulbactam + ampicilina
Amprenavir, 462*f*
Amrinona. *Véase* Inamrinona
Amytal, 562*f*
AMYTAL. *Véase* Amobarbital
Anabólicos, esteroides, 327
efectos adversos, en deportistas, 328
Anaerobios, infecciones por, fármacos utilizados en el tratamiento, 382, 383*f*, 387, 387*f*, 389, 389*f*, 391, 391*f*, 404-405, 407, 407*f*, 410, 411*f*, 412
Anafiláctico, choque, adrenalina, 76-77
Anafilaxia
aprotinina inducida, 261
epinefrina, 76-77, 341, 552
aguda, 76-77, 341
histamina, 550-551
mediadores, 551
penicilina inducida, 386
terapia de ciclosporina, 515
ANAFRANIL. *Véase* Clomipramina
Anakinra, 526*f*
artritis reumatoide, 539, 543-544
Analgesia, quirúrgica, 135-136
Analgésicos, 169*f*. *Véase también* Opiáceos
AINE. *Véase* No esteroideos, antiinflamatorios (AINE)
migraña, 555, 557*f*
ANAPROX. *Véase* Naproxeno
Anastrozol, 482*f*, **503-504**
Anciano
administración de anestésicos locales, 149
administración de morfina, 172
antipsicóticos y, 167
fármacos que deben evitarse, 174
Anciclostoma duodenal, 455, 457*f*
ANCOBON. *Véase* Flucitosina (5-FC)
ANDRODERM. *Véase* Testosterona
ANDROGEl. *Véase* Testosterona
Andrógeno(s), 317*f*, **326-329**
acciones, 327
efectos adversos, 328
farmacocinética, 328, 328*f*
lípidos séricos, 328
mecanismo de acción, 327
secreción, 327
síntesis, 326-327
suprarrenal
síntesis, 331, 332*f*
sobreproducción, 334
usos
no autorizados, 327
terapéuticos, 327
Andrógenos, receptores de, 327
Androstenediona, 326
aromatización periférica, 503
ANDROXY. *Véase* Fluoximesterona
ANECTINE. *Véase* Succinilcolina

Anemia, 243. *Véase también* Falciformes, células, enfermedad de (anemia drepanocítica)
agentes utilizados en el tratamiento, 243*f*, **261**-**263**
anfotericina B-relacionada, 431
causas, 261
cloranfenicol inducida, 405
definición, 261
inducida por plomo, 563, 563*f*
megaloblástica, 262, 262*f*
cotrimoxazol inducida, 418
nutricional, 261
Anestesia, 133
agentes
inhalados. *Véase* Anestésico(s), inhalado (inhalación)
intravenosos. *Véase* Anestésico(s), intravenoso
analgesia producida por, 135*f*, 136
auxiliares, 134, 134*f*
barbitúricos, 117-118
disociativa, 132, 146
efectos
hepáticos, 134
renales, 134
respiratorios, 134
etapa de excitación, 135*f*, 136
etapas, 135-136, 135*f*
general. *Véase* General, anestesia
inducción, 133-136, 143-144, 146
pacientes pediátricos, 141
local. *Véase* Local, anestesia
mantenimiento, 135
paciente embarazada, 134
parálisis medular por, 135*f*, 136
profundidad, 135-136
quirúrgico, 135, 135*f*, 136
beneficios, 133
recuperación, 135-136, 143
selección de factores que afecta a los pacientes, 133-134
sistema nervioso, 134
uso concomitante
agentes coadyuvantes, 134
fármacos no anestésicos, 134
Anestésico(s), **133**-**150**, 133*f*. *Véase también* General, anestesia; Local, anestesia
efectos sobre el feto de, 134
epinefrina, 77
inhalado (inhalación), 133, 133*f*, 136-143
administración, 136
alveolar a la presión venosa parcial, gradiente de, 138
captación, 137-139
características, 142*f*
comunes, 136
cerebro de la presión parcial de (P_{BR}), 137
concentración alveolar mínima (MAC), 137, 137*f*
concentración en sangre de alveolar, sobre tiempo, 139*f*
distribución, 137-138
dosis efectiva media (ED50), 137
efectos respiratorios, 134
gasto cardíaco, 138
inducción de la anestesia, 135
interacciones medicamentosas, 78
lavado alveolar, 137
mantenimiento de la anestesia, 135

mecanismo de acción, 139
potencia, 137
presión alveolar parcial (PA), 137
sangre/gas coeficiente de partición, 137-138, 138*f*
solubilidad en sangre, 137-138
ventajas y desventajas, 136, 147*f*
intravenoso, 133, 133*f*, **143-146**
barrera hematoencefálica, 143
efectos respiratorios, 134
efectos sobre la MAC de anestésicos inhalatorios, 137
gasto cardíaco, 144
inducción de la anestesia, 135, 143
proteína de unión por, 143
recuperación, 143
solubilidad de lípidos, y potencia, 137
ventajas y desventajas, 147*f*
Anfetamina, 69*f*, **82**, 105, 123*f*, 126, **127-129**, 129*f*, 162
mecanismo de acción, 74-75, 75*f*, 96, 127-128, 128*f*
potencial para la dependencia de, 124*f*, 126*f*
propiedades, 74
receptor de especificidad, 85*f*
usos terapéuticos, 85*f*, 128-129
Anfetamínica, psicosis, 129
Anfotericina B, **429-431**, 431*f*-429*f*
absorción, 374
administración intratecal, 4
contraindicaciones, 434, 434*f*
flucitosina, la terapia de combinación con, 429, 432, 432*f*
formulaciones liposomales, 430, 431*f*
interacciones medicamentosas, 431, 434*f*
ANGELIQ. *Véase* Drospirenona, estradiol y
Angina de pecho
bloqueadores beta, 90-92, 97*f*-96*f*
características, 219
clásico, 219-220
enfermedades concomitantes, 222, 224*f*
estable, 220, 225*f*
fármacos utilizados en el tratamiento, 249. *Véase también* Antianginosos, fármacos
combinaciones, 225*f*
formas mixtas, 220
hipertensión y, 230*f*
in crescendo, 220
inducida por el esfuerzo, 219-220
inestable, 220-221
manejo no farmacológico, 219
Prinzmetal, 220
propranolol, 92
resto, 220
silenciosa, 220
típica, 219
tipos, 219-221
variante, 220, 222-223
vasoespástica, 220
Angioedema, 386
everolimus inducida, 518
inhibidor de la ECA relacionados con, 235
Angiotensina, bloqueadores de los receptores de (ARB), 193*f*, **199**
contraindicaciones, 241
hipertensión, 199, 227*f*, 229

insuficiencia cardíaca, 199, 205, 205*f*
Angiotensina, enzima convertidora de (ACE), 228
inhibidor (IECA), combinación con diuréticos, 241, 241*f*
Angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de (IECA), 193*f*, **198-199**
acciones, 234, 235*f*
contraindicaciones, 235, 466
efectos
adversos, 199, 235, 235*f*
cardiacos, 198, 199*f*
farmacocinética, 199
indicaciones, 198-199
insuficiencia cardíaca, 198-199, 205, 205*f*
interacciones medicamentosas, 518
mecanismo de acción, 198, 198*f*
terapia de combinación, 198-199
teratogenicidad, 199
tratamiento antihipertensivo con, 227*f*, 229, 231*f*, **234-235**, 282
usos terapéuticos, 234-235
Angiotensina II
antagonistas de los receptores. *Véase también* Angiotensina, bloqueadores de los receptores de (ARB)
mecanismo de acción, 235-236
tratamiento antihipertensivo, **235-236**
regulación de la presión sanguínea y, 228, 229*f*
Angiotensina-diurética, bloqueador del receptor de, combinaciones, 241, 241*f*
Anhedonia, 163
Anidulafungina, 429*f*, **436**
Anistreplasa, **260**
Anorexígenos, **367**
Anquilosante, espondilitis, fármacos utilizados en el tratamiento, 535, 542-543
Anquilostomas, 455, 456*f*-457*f*
Ansiedad
definición, 111
fármacos contra la. *Véase* Ansiolíticos
inducida por la cocaína, 127
persistente, tratamiento de referencia para, 116, 116*f*
trastornos, benzodiazepinas para, 112-113
Ansiedad generalizada, trastorno (TAG), 112, 116, 152
Ansiolíticos, **111-121**, 111*f*, 121*f*
Antabuse. *Véase* Disulfiram
Antagonismo
farmacocinético, 34
funcional (fisiológica), 34
química, 34
Antagonista(s), 33-34
adrenérgico. *Véase* Antagonistas adrenérgicos
adrenérgico β. *Véase* Bloqueadores beta
agonistas parciales, 32-33, 33*f*
alostérica, 34
benzodiazepina, 116
competitiva, 33-34, 34*f*
definición, 33
irreversible, 33-34
muscarínico. *Véase* Muscarínicos, antagonistas
no competitivo, 33-34, 34*f*
química, 34
Antagonistas adrenérgicos
α-. *Véase* Bloqueadores alfa
α-y β-, **95-96**
para hipertensión, **238**
β-. *Véase* Bloqueadores beta

Anterior, hormonas de la hipófisis, **291**-**295**, 291*f*-292*f*
Anthrax, fármacos utilizados en el tratamiento, 411*f*
Antiácidos, **356**-**357**
efectos adversos, 356-357
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
fármacos preanestésicos, 133*f*
interacciones medicamentosas, 396, 397*f*, 412, 433, 519
mecanismo de acción de, 26, 356
química, 356
tetraciclina, absorción, 396, 397*f*
usos terapéuticos, 356
Anti-ALS, fármaco, 100*f*, 110
Antiandrógenos, 318*f*, 328-329
terapia contra el cáncer, 505
Antianginosos, fármacos, 219, 219*f*
bloqueadores beta como, 90-92, 97*f*-96*f*
Antiangiogénicos, agentes, 507
Antiarrítmicos, 207, 207*f*, **209**-**217**
automaticidad, 209
clase I, 207*f*, **210**-**214**
mecanismo de acción, 209-211, 210*f*
uso de la dependencia (el estado de dependencia), 210-211
usos terapéuticos, 208*f*
clase IA, mecanismo de acción, 210-211, 210*f*-211*f*
clase IB, mecanismo de acción, 210*f*, 211, 213, 213*f*
clase IC, mecanismo de acción, 210*f*, 211, 213, 214*f*
clase II, 207*f*, **214**
mecanismo de acción, 210*f*
usos terapéuticos, 208*f*
clase III, 207*f*, **214**-**216**
mecanismo de acción, 209, 210*f*, 214, 215*f*
prolongación del intervalo QT inducida por, 211
usos terapéuticos, 208*f*
clase IV, 207*f*, **216**-**217**
mecanismo de acción, 210*f*, 216, 217*f*
usos terapéuticos, 208*f*
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
en insuficiencia cardíaca, 197
impulso de conducción y, 209
mecanismo de acción, 209
Antibiogramas, 387
Antibiótico(s). *Véase también* Antimicrobianos
contra cáncer, 481*f*, **494**-**496**
mecanismo de acción, 482*f*, 494
Anticancerosos, fármacos, 481, **481**-**512**, 481*f*-482*f*. *Véase* Alquilantes, agentes; Antibiótico(s), contra el cáncer; Antimetabolitos; Quimioterapia; Microtúbulos, inhibidores; Monoclonal, anticuerpo(s) (MAb); Esteroide, hormona(s)
ciclo celular inespecífica, 482, 484*f*
combinaciones, 484
efectos adversos, minimizar, 485-486
emético potencial, 357*f*
específicos al ciclo celular, 482, 484*f*
estrategias de tratamiento, 481-483
neoplasias secundarias, 496, 498
potencial mielosupresor, 485, 485*f*
problemas asociados con, 484-486
protocolos de tratamiento, 484
que afecta ARN y ADN, 481, 482*f*
regímenes de tratamiento, 483-484
resistencia a, 484-485
múltiples fármacos, 485

santuarios farmacológicos, 484
tasa de crecimiento del tumor, 483
toxicidad, 485-486
tumores inducidos por, 486
varios, 482*f*
Anticoagulantes, 243*f*, **251-257**. *Véase también* Cumarínicos, anticoagulantes; Trombina, inhibidores
interacciones medicamentosas con, 435
mecanismo de acción, 251
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
tratamiento antiarrítmico con, 208*f*
uso durante el embarazo, 257
usos terapéuticos, 208*f*
Anticolinérgicos. *Véase también* Colinérgicos, antagonistas
agentes preanestésicos, 133*f*, 134, 134*f*
asma, **345**
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 347
propiedades antieméticas, 358, 358*f*
síntomas extrapiramidales con antipsicóticos, 166
toxicidad, antídoto, 565*f*
Anticonceptivos(s)
hormonal, **323-326**. *Véase también* Orales, anticonceptivos
anillo vaginal, 324
clases, 323-325
efectos adversos, 326
emergencia, 325
estrógeno/progestágeno, 319, 322
implantes de progestina, 325
inyectables de progestágeno, 324-325
mecanismo de acción, 323, 325
mini-píldora, 324
parche transdérmico, 324
poscoital, 325
progestina, dispositivo intrauterino, 325
tasa de fallas, por el método, 324
uso, por método, 323*f*
Anticonvulsivos. *Véase también* Antiepilépticos
barbitúricos como, 118
interacciones medicamentosas, 500
modificaciones de la dosis o el uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
usos terapéuticos, 169, 184
Anticuerpo(s) (Ab), 513*f*. *Véase también* Monoclonal, anticuerpo(s) (Mab)
producción policlonal, 519
terapia contra el cáncer, 482*f*
terapia inmunosupresora, **519-522**
Antidepresivos, 111*f*, 152*f*-151*f*. *Véase también* Monoaminooxidasa, inhibidores (IMAO); Selectivos, inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS); Serotonina/inhibidores de recaptación de norepinefrina (IRSN)
agentes ansiolíticos, 116
atípicos, 151*f*, **155**
efectos adversos, 159*f*
efectos adversos, 159*f*
inicio de la acción, 152*f*
interacciones medicamentosas, 537
mecanismo de acción, 151
precauciones, niños y adolescentes, 153
receptor de especificidad, 152*f*
respuesta a la variabilidad, 152
tetracíclicos, 156
tricíclicos. *Véase* Tricíclicos, antidepresivos Antidiabéticos, agentes. *Véase* Insulina; Orales, hipoglucemiantes
Antidiarreicos, **360**, 360*f*
opioides como, 171

Antidiurética, hormona (ADH). *Véase también* Vasopresina (hormona antidiurética)
acciones, 279, 279*f*
secreción, inducida por la morfina, 171
Antídotos, **565**-**567**, 565*f*
Antieméticos, 164, 164*f*, 351, **358**-**359**
administración rectal, 4
agentes preanestésicos, 133*f*, 134, 134*f*
eficacia, 358, 358*f*
regímenes de combinación, 359, 359*f*
Antiepilépticos, 181, 181*f*, 191*f*
efectos adversos, 185, 185*f*, 191*f*
estabilizadores del humor, 159
indicaciones, 182-184, 184*f*
mecanismo de acción, 183, 191*f*
metabolismo, del citocromo P450 (CYP) y, 185, 186*f*, 187-190
perlas clínicas, 191*f*
primaria, 184, 185-190
segunda generación, 185
selección, 183-184, 184*f*
teratogenicidad, 189, 189*f*
Antiesclerosis múltiple, fármacos, 100*f*, 109-110
Antiestrógenos, 501-503, 502*f*
Antifúngicos, fármacos, 429, **429**-**440**, 429*f*
interacciones medicamentosas con, 211, 500
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
Antígeno(s), célula presentadora de (APC), 513, 515*f*
Antihelmínticos, fármacos, 455*f*
Antihiperlipémicos, 265*f*, **268**-**275**
características, 275*f*
mecanismo de acción, 228
terapia de combinación con, **274**
Antihipertensivos, 227*f*
AB/CD, directrices, 466
beta bloqueadores como, 92, 95-96, 97*f*-96*f*
edad, 466
efectos adversos, y cumplimiento del paciente, 230
en embarazo, 466
raza y, 466
terapia
de combinación con, 241, 241*f*
cumplimiento del paciente en, 230
directrices, 231*f*
individualizada con, 229-230
usos terapéuticos, estrategias para, 228-230
Antihistamínicos, 111*f*, 550, 339*f*
agentes preanestésicos, 133*f*, 134, 134*f*
contraindicaciones, 554
definición, 551
+ descongestionantes, rinitis alérgica, 348, 348*f*
efectos
adversos, 120, 348
anticolinérgicos, 554
mecanismo de acción, 551
propiedades
antieméticas, 358*f*
sedantes, 120, 348, 552*f*, 553, 553*f*
rinitis alérgica, 348, 348*f*
Antiinflamatorios, 525, **525**-**548**, 525*f*-526*f*. *Véase también* Acetaminofén; Ciclooxigenasa (COX-2), inhibidores; Enfermedad, fármacos antirreumáticos modificadores de la (FAME); Gota, fármacos utilizados en el tratamiento; No esteroideos, antiinflamatorios (AINE)

nefrotoxicidad de la ciclosporina, 515
ANTILIRIUM. *Véase* Fisostigmina
Antimetabolitos, 481*f*, **486-493**
especificidad del ciclo celular, 486
inmunosupresor, 513*f*, **518-519**
mecanismo de acción, 486
Antimicina A, 562*f*
Antimicobacterianos, agentes, **421-428**, 421*f*
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
Antimicrobianos, 369
absorción, 374
administración racional, factores determinantes, 374-375
amplio espectro, 370, 376, 376*f*
bacteriostático frente a bactericida, 370-371, 371*f*
barrera hematoencefálica, 371-372, 371*f*-372*f*
categorías de riesgo para el embarazo, 373, 373*f*
clasificación, 379, 379*f*
combinaciones, 376
costo, 374, 374*f*
dependiente de la concentración bactericida por, 374, 374*f*
dependiente del tiempo (concentración independiente) muerte bacteriana por, 374-375, 374*f*
efecto posantibiótico, 375
efectos
adversos, 378-379
sobre el feto, 373, 373*f*
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
espectro
antibacteriano, 375-376, 376*f*
extendido, 375, 376*f*
reducido, 375, 376*f*
farmacocinética, 374
farmacodinamia, 374
infección por *Helicobacter pylori*, 351-352
infecciones bacterianas, 375
lipoglicopéptido semisintético, 393
lipopéptido cíclico, 392
peso molecular, y penetración en SNC, 372
profilácticos, 378, 378*f*
proteína de unión por, y penetración en SNC, 372
reacciones de hipersensibilidad a, 378
resistencia a, 376-378
alteraciones genéticas que conducen a, 376-377, 377*f*
disminución en la acumulación de fármacos y, 377*f*, 378
inactivación enzimática y, 377*f*, 378
modificación de los sitios de destino, 377*f*, 378
seguridad, 373
selección, 369-374
símbolos utilizados con, 375, 375*f*
sinergia entre, 376
sitios de acción, 379, 379*f*
solubilidad de lípidos, y penetración en SNC, 372
susceptibilidad a patógenos, determinación, 370-371
terapia con
complicaciones, 378-379
principios, **369-380**
toxicidad directa, 379
tratamiento empírico, 369-370
tricíclicos glicopéptido, 390
vía de administración, 374

Antimuscarínicos, **59**-**63**, 59*f*
acción de antiparkinsonianos, 107-108
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
sitios de acción, 60*f*
Antiprogestina, 317*f*, **323**
Antiprotozoarios, 441, 441*f*
Antipsicóticos, 161, **161**-**168**, 161*f*, 167*f*. *Véase también* Neuroléptico(s)
absorción, 165
acciones, 163-164
actividad de antimuscarínicos y, 166
afinidad por receptores de, 162-163, 163*f*
antagonistas, 162
atípica, 162
como estabilizadores del humor, 159
contraindicaciones, 167
convencional, 161-162
efectos
adversos, 165-167, 165*f*
anticolinérgicos, 164
antieméticos, 164, 164*f*
endocrinos, 166-167
sedantes, 164
esquizofrenia, 164
tasa de recaída, con, 167, 167*f*
estabilizadores del humor, 159
formulaciones de acción prolongada in-yectables, 165
interacciones medicamentosas con, 173*f*, 174, 537
mecanismo de acción de, 162-163, 162*f*-163*f*
metabolismo, 165
narcóticos para dolor y ansiedad, 165
pacientes refractarios y, 162
precauciones, 167
presión arterial y, 166
prevención de náuseas y vómitos, 164
primera generación, 161-162, 167*f*
alta potencia, 161, 161*f*
baja potencia, 161, 161*f*
mecanismo de acción, 161
trastornos del movimiento, 161-162
receptor
de dopamina de bloqueo de la actividad de, 162, 162*f*
de serotonina-bloqueo de la actividad de, 162-163
segunda generación, 161*f*, 162, 167*f*
síndrome maligno, 166
síntomas extrapiramidales, 162-166
SNC, causadas por la depresión, 166
típico, 161-162
tradicional, 161-162
tranquilizantes, 165
trastornos del movimiento, 163-164
tratamiento de mantenimiento con, 167
usos terapéuticos, 164-165, 164*f*
Antirretrovírica, terapia, 461*f*-462*f*, **470**-**479**. *Véase también* Reentrada (de fusión), inhibidores; Integrasa, inhibidor; No nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI); Nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI); Proteasa, inhibidores
combinaciones fijas de dosis, 462*f*
mecanismo de acción, 470*f*
Antirreumáticos. *Véase* Antiinflamatorios; Enfermedad, fármacos antirreumáticos modificadores de la (FAME)
Antitimocíticas, globulinas, 513*f*, **520**, 522*f*
Antitrombina III, 250-251, 255

HBPM, 251*f*, 252
heparina, 251*f*, 252
Antitusivos, **349**
ANTIVERT. *Véase* Meclizina
Antivíricos, 461, 461*f*-462*f*, 469*f*
infección por VIH, 461*f*-462*f*, **470**-**479**. *Véase también* Antirretrovírica, terapia infecciones
citomegalovirus, 461*f*
hepáticas víricas, 461*f*, **464**-**466**
virus del herpes, la 461*f*, **466**-**470**
virus respiratorios, **461**-**463**, 461*f*
Antraciclinas, 494
ANTURANE. *Véase* Sulfinpirazona
Anzemet. *Véase* Dolasetrón
Aparente, volumen de distribución, 12
dosis farmacológica, 23, 23*f*
Apetito, supresores del, **367**
APIDRA. *Véase* Insulina, glulisina
Aplásica, anemia, inducida por cloranfenicol, 405
Apnea, inducida por succinilcolina, 67
APOKYN. *Véase* Apomorfina
Apolipoproteína(s), 265
Apomorfina, 99*f*, **106**-**107**
APQI. *Véase N*-acetil-p-benzoquinoneimina
Apraclonidina, usos terapéuticos, 94*f*
Aprepitant, 358*f*, 359
APRESOLINE. *Véase* Hidralazina
Aprotinina, 243*f*, **261**
APSAC. *Véase* Anistreplase
APTIVUS. *Véase* Tipranavir (TPV)
ara-A. *Véase* Vidarabina
Arabinofuranosil adenina. *Véase* Vidarabina
Arabinósido de adenina. *Véase* Vidarabina
ara-C. *Véase* Citarabina
ARALEN. *Véase* Cloroquina
ARANESP. *Véase* Darbepoetina
Araña, veneno, acciones de, 48, 49*f*
Araquidónico, ácido
metabolismo, 246*f*, 247
síntesis de eicosanoides, 526-527, 527*f*
ARAVA. *Véase* Leflunomida
Área bajo la curva (AUC), 9, 9*f*
AREDIA. *Véase* Pamidronato
Argatrobán, 243*f*, **255**
ARGATROBAN. *Véase* Argatrobán
ARICEPT. *Véase* Donepezilo
ARIMIDEX. *Véase* Anastrozol
Aripiprazol, 161*f*
afinidad por receptores, 162-163
autismo, 165
estabilizador del ánimo, 159
mecanismo de acción, 33
usos terapéuticos, 167*f*
ARISTOCORT. *Véase* Triamcinolona
ARISTOSPAN. *Véase* Triamcinolona
ARIXTRA. *Véase* Fondaparinux
Armodafinilo, 123, 128-129
Aromatasa, inhibidores, **503**-**504**, 504*f*
Aromáticos, hidrocarburos, efectos adversos, 560-561
Arritmia(s), 91, 219
antidepresivos tricíclicos relacionados, 157

bloqueadores beta, 93, 93*f*
cáncer, 207-209
halotano inducida, 140, 142*f*
inducida
por cocaína, 127
por fármacos, 201, 203, 209, 211-212, 413
patogénesis, 211
presentación clínica, 207
prevención, posinfarto de miocardio, bloqueadores beta, 90-93, 96*f*-97*f*
propranolol, 92-93, 93*f*
terapia. *Véase* Antiarrítmicos
tratamiento farmacológico, 207, 207*f*. *Véase también* Antiarrítmicos
Arsénico, toxicidad, antídoto, 565*f*
ARTANE. *Véase* Trihexifenidil
Artemisinina, 441*f*, 445*f*, **449**
ARTEMISININA. *Véase* Artemisinina
Artralgia
fármacos utilizados en el tratamiento, 531
quinupristina/dalfopristina, 406
Artritis. *Véase también* Osteoartritis; Reumatoide, artritis (AR)
fármacos utilizados en el tratamiento, 526*f*
psoriásica, fármacos usados en el tratamiento, 539-543
Artropatía, fluoroquinolonas, 413
Asa, diuréticos de. *Véase* Diuréticos, de asa
Asa de Henle, 17*f*, 18*f*, 278*f*, 279
Asbestosis, 565
Ascariasis, 457*f*
Ascaris lumbricoides, 455, 456*f*-457*f*
Ascitis, hepáticas, 280
Asenapina, 159, 161*f*
ASENDIN. *Véase* Amoxapina
Asma, 82-83, 91, 339, 551
anestesia, 134
angina de pecho, tratamiento, 224*f*
clasificación, 341*f*
epinefrina, 76
fármacos contraindicados, 91-93, 233
fármacos utilizados en el tratamiento, 339*f*
administración, 4
alternativa, 344-345
de primera línea, 339-344
fenotipos, 340-341
hipertensión y, frecuencia, 230*f*
inflamación, 340, 340*f*
signos y síntomas, 339-340
terapia de insulina, y bloqueadores beta, 93
tratamiento, 124, 340, 341*f*, 346*f*
Asparagina, sintetasa, actividad de, 510*f*
Asparaginasa, 482*f*, **510-511**
emético potencial, 357*f*
Aspergillus spp., fármacos utilizados en el tratamiento, 430, 435-436
Aspergilosis invasiva, fármacos utilizados en el tratamiento, 435
Aspirina, 243*f*, 525*f*, **530-534**
además de la oxicodona, 175-176
alergia a, 533
aplicaciones cardiovasculares, 247, 532
contraindicaciones, 533-534, 545
dosis bajas («aspirina infantil»), 247
dosis, 247, 532-533, 532*f*
efecto antiplaquetario, 246*f*, **247**, 531, 531*f*, 532-533

efectos
adversos, 247, 533-534
gastrointestinales, 531, 533
renales, 531, 532*f*
respiratorios, 531
eliminación, 13
en embarazo, 534
estructura, 247*f*
farmacocinética, 532-533
hipersensibilidad a, 533
interacciones medicamentosas, 247, 257*f*, 274, 534, 534*f*
mecanismo de acción, 247, 530, 530*f*
metabolismo, 14, 14*f*, 530, 530*f*, 533
migraña, 557*f*
propiedades
analgésicas, 530
antiinflamatorias, 530
antipiréticas, 530
antitrombóticas, 247
recubrimiento entérico, 2
síndrome de Reye, 534
toxicidad, 534
úlceras por, 355
usos terapéuticos, 225*f*, 247, 258, 529, 531
ventajas terapéuticas y desventajas, 537*f*
vida media, dosis, 533, 533*f*
Astemizol, 211, 437*f*
ATACAND. *Véase* Candesartán
ATACAND HCT. *Véase* Candesartán + hidroclorotiazida
ATARAX. *Véase* Hidroxicina
Atazanavir (ATV), 462*f*, 4**78**, 478*f*
interacciones medicamentosas con, 312, 472
Atenolol, 87*f*, **94-95**
acciones, 91*f*, 233
cuántico relación dosis-respuesta para, 34
hipertensión, 227*f*
insuficiencia cardíaca, 193*f*
receptor de especificidad, 97*f*
tratamiento antianginoso con, 219*f*, 222, 225*f*
usos terapéuticos, 97*f*, 464
Atenolol + clortalidona, 241*f*
Aterosclerosis, 243
ATGAM. *Véase* Antitimocíticas, globulinas
ATIVAN. *Véase* Lorazepam
Atomoxetina, 123, 128
Atópica, dermatitis, 516, 551
Atorvastatina, 265*f*, 270*f*
interacciones medicamentosas, 404*f*
mecanismo de acción, 269
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
Atracurio, 59*f*, 65, 66*f*
administración intravenosa, 3
Atropina, **59-61**, 59*f*, 565*f*
acciones, 53, 53*f*, 54, 60-61
antídoto para agonistas colinérgicos, 61, 565
antiespasmódica, 61
efectos
adversos, 62, 107-108
antisecretores, 61
cardiovasculares, 61

dependientes de la dosis, 61, 61*f*
oculares, 60
secundarios gastrointestinales, 60
de vías urinarias, 61
farmacocinética, 62
mecanismo de acción, 52, 59, 565
pretratamiento, efectos cardiovasculares de la noradrenalina, 78
secreciones, 61
sitios de acción, 60*f*
sobredosis, 55
toxicidad, 62
uso oftálmico, 61
usos terapéuticos, 56-57, 61, 63*f*, 568
Atropina, sulfato de, usos terapéuticos, 53
ATROVENT. *Véase* Ipratropio
ATROVENT HFA. *Véase* Ipratropio
ATV. *Véase* Atazanavir (ATV)
AUGMENTIN. *Véase* Ácido clavulánico + amoxicilina
Aumento de peso
anticonceptivos y, 326
antidepresivos tricíclicos relacionados, 157
fármacos antipsicóticos, 167
Aura, con migraña, 555
Auranofina, para artritis reumatoide, 540
Auricular
fibrilación, 207
crónica, profilaxis con antiembólicos, 256
digoxina, 202
dofetilida, 216
tratamiento farmacológico, 208*f*, 217
flúter, tratamiento farmacológico, 208*f*, 217
taquicardia, 207
Auriculares, arritmias, 207, 208*f*
Auriculoventricular (AV)
nodo, 207
reentrada, 207, 208*f*
Ausencia, crisis de, 182*f*, 183, 184*f*
Autacoides, 549, 549*f*. *Véase también* Histamina; Prostaglandina(s); Serotonina
Autismo
aripiprazol, 165
risperidona durante, 165
Autoinmune, enfermedad
alemtuzumab, 522
fármacos utilizados en el tratamiento, 513, **523**
Autolisinas, producción, penicilinas y, 382
Automatismo cardíaco, 207
anormal, 207-209
fármacos, 209
Autonómica, hiperreflexia, 88
Autonómicos, fármacos, 37
Autónomo, sistema nervioso (SNA), 37, **37-46**
agonistas colinérgicos, sitios de acción, 48*f*
anatomía, 38-39
emociones, 41
funciones, 37-38
inervación, 41
neurotransmisión, 42-45, 42*f*
química de señalización entre las células, 42-45, 42*f*
AVALIDE. *Véase* Irbesartan + hidroclorotiazida
AVANDIA. *Véase* Rosiglitazona

AVAPRO. *Véase* Irbesartan
AVASTIN. *Véase* Bevacizumab
AVELOX. *Véase* Moxifloxacino
Avena de pulmón, carcinoma de células de, fármacos usados en el tratamiento, 509
AVINZA. *Véase* Morfina
AVODART. *Véase* Dutasterida
AVONEX. *Véase* Interferón; Interferón β1a Axert. *Véase* Almotriptán
AXID. *Véase* Nizatidina
AYGESTIN. *Véase* Noretindrona, acetato de
AZACTAM. *Véase* Aztreonam
Azacytidine, emético potencial, 357*f*
AZASAN. *Véase* Azatioprina
Azatioprina, 100*f*, 488, 513*f*, **518**, 522*f*
  artritis reumatoide, 540-541
  contraindicaciones, 541
  esclerosis múltiple, 109
  interacciones medicamentosas, 518, 547
  potencial mutagénico, 541
AZILECT. *Véase* Rasagilina
Azitromicina, 395*f*, 401-402, 402*f*, 403-404, 403*f*
  embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
  tuberculosis, 427
  usos terapéuticos, 396*f*, 402*f*
AZMACORT. *Véase* Triamcinolona
Azoles, 429, 429*f*, 436*f*
  interacciones medicamentosas, 211, 434, 434*f*, 437*f*, 500
  mecanismo de acción, 432-433, 433*f*
  teratogenicidad, 434
Azotemia, 398
AZT. *Véase* Zidovudina
Aztreonam, 381*f*, 389*f*, **390**
  embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
Azul de metileno, 565*f*
AZULFIDINE. *Véase* Sulfasalazina

B

B, células (linfocitos B)
artritis reumatoide, 544
efectos adversos, 545
inmunosupresores y, 519
producción de anticuerpos monoclonales, 505
respuesta inmune, 544
BACIIM. *Véase* Bacitracina
Bacillus anthracis, 383*f*, 396*f*
Bacitracina, 382*f*, 391
Baclofeno
efectos relajantes musculares, 112
mecanismo de acción, 64
Bacterianas, infecciones, fármacos utilizados en el tratamiento, 375, 375*f*. *Véase también* Antimicrobianos
Bacterias
ácido-alcohol resistentes, 421
como flora normal, 376
importancia médica, código de lista de colores, 375, 376*f*
resistente a los fármacos, 376-378
Bactericidas, fármacos, frente a fármacos bacteriostáticos, 370-371, 371*f*
Bacteriostáticos, fármacos, frente a fármacos bactericidas, 370-371, 371*f*
Bacteroides fragilis
fármacos utilizados en el tratamiento, 387, 405
resistencia a cefalosporinas, 387
Bacteroides spp.
fármacos utilizados en el tratamiento, 389*f*
resistencia a tetraciclina, 377*f*
BACTRIM. *Véase* Cotrimoxazol (trimetoprima + sulfametoxazol)
Baja densidad, lipoproteínas de (LDL), 265, 266*f*
niveles plasmáticos, y enfermedad coronaria, 265, 268*f*
receptor(es), aumento, con terapia con estatinas, 270
Bajo peso molecular, heparina (HBPM). *Véase* Heparina, bajo peso molecular
BANOCIDE. *Véase* Dietilcarbamazina
BANZEL. *Véase* Rufinamida
BARACLUDE. *Véase* Entecavir
Barbitúricos, 111, 111*f*, **117-119**
acciones, 117-119
anestesia, 117-118, 133*f*, **145**
anticonvulsivo, 118, 184
contra efectos de ansiedad, 118
contraindicaciones, 118, 145
dependencia física, 118
depresión del SNC, 117-118
depresión respiratoria por, 117
desventajas, 117
distribución, 145, 145*f*
duración de la acción, 117, 117*f*
efectos
adversos, 117-119, 118
respiratorios, 145
en embarazo, 190
envenenamiento, 118-119
farmacocinética, 118
hipnóticos, 118
interacciones medicamentosas, 93, 257*f*, 309
mecanismo de acción, 117
metabolismo, 145
potencial para la dependencia, 124*f*
precauciones, 118
resaca de drogas, 118

retirada, 118
sedantes, 118
sobredosis, 117-119
usos terapéuticos, 118
ventajas y desventajas, 121*f*
Barorreceptor, arco reflejo, 40, 41*f*, 88
insuficiencia cardíaca, 196-197, 197*f*
norepinefrina y, 78
presión arterial y, 228, 229*f*
Base del sistema de secreción, 278-279, 279*f*
Base(s), débil, 7, 7*f*, 9
eliminación renal, 17-18
Basiliximab, 513*f*, **521**, 522*f*
Basocelular, carcinoma (CBC), fármacos utilizados en el tratamiento, 491
BAYCADRON. *Véase* Dexametasona
BAYER. *Véase* Aspirina
Beauveria nivea, 514
Bebé gris, síndrome del, 17, 405
Beclometasona
administración, 335*f*
intranasal, rinitis alérgica, 349
BECONASE AQ. *Véase* Beclometasona
BENADRYL. *Véase* Antihistamínicos; Difenhidramina
Benazepril, hipertensión, 227*f*
Benazepril + hidroclorotiazida, 241*f*
Bencilpenicilina, 382
Bencina, efectos adversos, 561
BENEMID. *Véase* Probenecid
BENICAR. *Véase* Olmesartán
BENICAR HCT. *Véase* Olmesartán + hidroclorotiazida
Benigna, hiperplasia prostática (HPB), 72, 89, 89*f*
morfina, 173
tratamiento, 329, 329*f*
BENTYL. *Véase* Diciclomina
Benzamidas sustituidas, 358*f*, 359
Benzatina, penicilina G, administración, 385
Benznidazol, 441*f*, 4**52**
Benzodiazepinas(s), **111**-**115**, 111*f*
absorción, 114
acción
intermedia, 114*f*, 115
prolongada, 114*f*, 115
acciones, 112
agentes
hipnóticos, 112, 114
preanestésicos, 133*f*, 134, 134*f*
anestesia, 133*f*, 145
anticonvulsivo, 112, 114, 184, **185**
confusión por, 115
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
corta duración, 114*f*, 115
dependencia, 115
distribución, 114
duración de la acción, 114, 114*f*, 115
efectos
adversos, 115
amnésicos, 113-114
ansiolíticos, 112-113
relajantes musculares, 112
sobre el feto, 134

estabilizadores del humor, 159
farmacocinética, 114-115
interacciones medicamentosas con, 145
interrupción, después de recuperarse de insomnio, 114, 115*f*
mecanismo de acción, 27, 111-112
metabolismo, 115
potencial para la dependencia, 124*f*
precauciones, 115
propiedades
antieméticas, 358*f*, 359
sedantes, 112, 115
receptores, 111
seguridad, 111, 112*f*
somnolencia por, 115
toxicidad, antídoto, 565*f*
trabajo de parto, efectos sobre el neonato, 134
usos terapéuticos, 112-114, 120, 179
ventajas y desventajas, 117, 121*f*
Benzodiazepinas, antagonista, 111*f*, 116
Benzotiazepinas, 236
Benztropina, 59*f*, **63**, 99*f*
acción antiparkinsoniana, 107-108
síntomas extrapiramidales con antipsicóticos, 166
usos terapéuticos, 63*f*
Benzylecgonine, en orina, 127
Bepridil, interacciones medicamentosas, 437*f*
Betametasona, 331*f*, 334*f*, 335
Betanecol, 47*f*, 51, 51*f*, **52-53**, 57*f*
BETAPACE. *Véase* Sotalol
BETASERON. *Véase* Interferón β1b
Betaxolol, 87*f*, **94-95**, 94*f*
Betimol. *Véase* Timolol
BETOPTIC-S. *Véase* Betaxolol
Bevacizumab, 482*f*, 505, **507**
BIAXIN. *Véase* Claritromicina
Bicalutamida, 318*f*, 329, 482*f*, **505**
Bicarbonato de sodio, 356-357
absorción, dextroanfetamina, 129
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
sobredosis de fenobarbital, 18
BICILLIN LA. *Véase* Benzatina, penicilina G
BICNU. *Véase* Carmustina
Bifuncional, agente, 496
Biguanidas, **309-310**, 314*f*
Biliares, ácidos
resinas de unión, **273-274**, 273*f*-275*f*
secuestradores, 265*f*. *Véase también*
Biliares, ácidos, resinas de unión
Bilis, eliminación de fármacos en, 18
BILTRICIDE. *Véase* Praziquantel
Bimatoprost, **528**
Biodisponibilidad
definición, 8
determinación, 8-9, 9*f*
factores que afectan, 6, 8-9
Bioequivalencia, 9
Biogénica, amina, teoría, 151
Biogénicas, aminas, 96, 157*f*
Biológica(s), terapia, en artritis reumatoide, 541-545
Biotransformación de fármacos, 14-17, 14*f*, 16*f*

Biperideno, 99*f*, 107-108
Bipolar, trastorno, fármacos usados en el tratamiento, 152*f*, **159**
Bisacodilo, 360-361, 360*f*
Bisfosfonatos, **365**-**366**, 366*f*
Bishydroxycoumarin. *Véase* Dicumarol
Bismuto
  compuestos de, enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
  subsalicilato de, **357**
    costo, 374, 374*f*
    enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
    terapia para infección por *Helicobacter pylori*, 352
    tratamiento contra la diarrea, **360**, 360*f*
Bisoprolol, 87*f*, 96
Bisoprolol + hidroclorotiazida, 241*f*
Blastomicosis, 430, 433-434, 450
Blastomyces spp., fármacos utilizados en el tratamiento, 430, 433
BLEE. *Véase* Extendido, ß-lactamasas de espectro (BLEE)
BLENOXANE. *Véase* Bleomicina
Bleomicina, 481*f*, **495**-**496**, 495*f*
  efectos adversos, 485, 496
  emético potencial, 357*f*
  potencial mielosupresor, 485*f*
  pulmón, 496
BLOCADREN. *Véase* Timolol
Bloqueadores alfa, **87**-**90**, 87*f*
  α_1-
    efectos adversos, 238
    hipertensión, 238
    tratamiento de prostática benigna hiperplasia, 238, 329*f*
  α_2-, 90
  efectos adversos, 90, 90*f*
  hipertensión, 227*f*, 238
  interacciones medicamentosas, 364-365
  mecanismo de acción, 87
Bloqueadores beta, 87*f*, **90**-**96**, 97*f*
  acciones, 91*f*, 233, 233*f*
  actividad
    agonista parcial y, 95, 95*f*
    simpaticomimética intrínseca, 95
  arritmias, 90-93, 96*f*, 207*f*-208*f*, 214
  asma, 93, 233
  β_1-, 90, 94-95, 233
  β_1 y β_2, 90-94
  bloqueo de isoproterenol, 91
  broncoconstricción por, 91, 91*f*, 92-93
  cardioselectivos, 90, **94**-**95**
    insulina, terapia, 93
  contraindicaciones, 91, 222, 225*f*, 233
  disfunción sexual, 234
  diuréticos, combinaciones, 241, 241*f*
  dosis altas, contraindicado en insuficiencia cardíaca, 197
  efecto protector de miocardio, 92
  efectos
    adversos, 234
    cardiacos, 234
  farmacocinética, 234
  glaucoma, 90, 94, 94*f*, 97*f*-96*f*
  hipertiroidismo, 90, 92, 97*f*, 299
  infarto de miocardio, 90, 92, 97*f*

insuficiencia cardíaca, 90, 95-96, 97*f*, 193*f*, **200**
insulina, terapia, 91, 93
interacciones medicamentosas, 78, 537
mecanismo de acción, 95*f*
metabolismo
glucosa, 91, 93, 95
lípidos, 234
necesidad de oxígeno del miocardio, 222
no selectivo, 90-95
nomenclatura, 90
profilaxis de migraña, 90, 92, 97*f*, 556, 557*f*
retención de sodio por, 91
retirada, 93, 222, 234
selectivo β_1-, 90, 94-95, 233
SNC, efectos, 234
tópico, para glaucoma, 94, 94*f*
tratamiento
antianginoso, 90-92, 97*f*-96*f*, 219, 219*f*, **222**, 225*f*
antihipertensivo, 92, 95-96, 96*f*, 229, 231*f*, **233-234**
usos terapéuticos, 95, 96*f*-97*f*, 299
vasoconstricción periférica, 91
vida media de eliminación, 90*f*
Bomba de protones, inhibidores (IBP), **354-355**, 355*f*
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
interacciones medicamentosas, 355, 433
terapia para infección por *Helicobacter pylori*, 352
usos terapéuticos, 351, 353, 355, 531
BONINE. *Véase* Meclizina
BONIVA. *Véase* Ibandronato
Bordetella pertussis, fármacos utilizados en el tratamiento, 402*f*
Borrelia burgdorferi, 396*f*
Botulínica, toxina, acciones, 48, 49*f*
Bradicardia, 91, 207
Bradicinesia, 101, 166
Bradicinina, 234-235
BRAVELLE. *Véase* Urofolitropina
BRETHINE. *Véase* Terbutalina
Bretilio, mecanismo de acción, 71
BREVIBLOC. *Véase* Esmolol
Brimonidina, usos terapéuticos, 94*f*
Brinzolamida, 94*f*, 288
Británica anti-Lewisita. *Véase* Dimercaprol Bromocriptina, 99*f*, **106**, 106, 162
síndrome antipsicótico maligno, 166
usos terapéuticos, 295
Broncoconstricción, 551
bloqueadores beta, 91, 91*f*, 92-93
propranolol, 91, 91*f*, 92-93, 93*f*
Broncodilatación, epinefrina, 76
Broncodilatador(es)
asma, 341-342, 341*f*, 343, 345
inhalación oral, 4
inhalado, para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 347
Broncoespasmo
asma, tratamiento, 341-342
epinefrina, 76
inducido por ejercicio, tratamiento, 344
Bronquitis
crónica, 339
fármacos utilizados en el tratamiento, 411
Brucella spp., 396*f*, 399*f*

Brugia malayi, 456, 457*f*
Bruxismo, 567
Bucal, vía, administración del fármaco, 2
Budesonida, administración, 335*f*
Buerger, enfermedad de, fármacos utilizados en el tratamiento, 250
Búfalo, joroba de, inhibidor de proteasa relacionada con, 476, 476*f*
BUFFERIN. *Véase* Aspirina
Bulimia nerviosa, 152
Bumetanida, 277*f*, **284-285**
  insuficiencia cardíaca, 193*f*
  sitio de acción, 278*f*
  terapia antihipertensiva con, 227*f*, 232
BUMEX. *Véase* Bumetanida
Bupivacaína, 133*f*, 148, 149*f*
BUPRENEX. *Véase* Buprenorfina Buprenorfina, 169*f*, 177
  desintoxicación de opiáceos, 174*f*
  efectos analgésicos, 171*f*
  naltrexona con, 179
  usos terapéuticos, 173
Buprenorfina/naloxona, **177**
Bupropión, 151*f*, 155
  efectos adversos, 155, 159*f*
  para dejar de fumar, 125
  usos terapéuticos, 125, 153, **155**
Burkitt, linfoma de, fármacos utilizados en el tratamiento, 487, 497
BUSPAR. *Véase* Buspirona
Buspirona, 111*f*, 116-117, 116*f*, 121*f*
Busulfán, 481*f*, 499
Butenafine, 429*f*, **438**, 438*f*
Butirilcolinesterasa, 49
Butirofenonas, 358*f*, 359
Butoconazol, 439
Butorfanol, 169, 169*f*, **177**
BYETTA. *Véase* Exenatida
BYSTOLIC. *Véase* Nebivolol

C

C, péptido, 303
Cabergolina, usos terapéuticos, 295
Cabeza, dolor de. *Véase también* Migraña
    características clínicas, 554, 555*f*
    fármacos utilizados en el tratamiento, 531
    fluoroquinolona inducida, 413
    tipo tensional, características clínicas, 554, 555*f*
Cabeza y cuello, cáncer, fármacos utilizados en el tratamiento, 487
Cadmio, toxicidad, 564
CAFCIT. *Véase* Cafeína
Cafeína, **123-124**, 123
  dosis letal, 124
  interacciones medicamentosas, 413
  potencial para la dependencia, 124*f*
CALAN. *Véase* Verapamilo
CALAN SR. *Véase* Verapamilo
Calcineurina, inhibidores. *Véase* Ciclosporina; Tacrolimus
Calcio
  absorción de la dieta, y ciprofloxacina, 412, 412*f*
  activación de las plaquetas, 244*f*-245*f*, 245
  canales de, cardíaco, la dobutamina y, 204, 204*f*
  coagulación de la sangre, 250-251
  contracción cardíaca, digoxina y, 201, 201*f*

contractilidad miocárdica, 194-196, 195*f*-196*f*
equilibrio, regulación renal de, 279
excreción, los diuréticos y, 282-283, 288*f*
intracelular, 527, 551
actividad de las plaquetas, 244, 244*f*
Calcio
carbonato de, 355-357
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
citrato, 251, 355
gluconato, usos terapéuticos, 401
Calcio-calcineurina, vía, 513, 515*f*
Calcio/fosfatidilinositol, sistema de, 45, 45*f*. *Véase también* Diacilglicerol (DAG); Inositol trifosfato (IP_3)
Calcitonina, 296, 363*f*
osteoporosis, 366
spray nasal, 4
Cálculos biliares, formación, fibratos y, 273
Cama, mojar la, 156
CAMPATH. *Véase* Alemtuzumab
CAMPRAL. *Véase* Acamprosato
CAMPTOSAR. *Véase* Irinotecán
Camptotecina, 508
Campylobacter jejuni, 402*f*
Canales de calcio, bloqueadores, 207*f*, 219*f*
acciones, 236*f*, 237
clases, 236-237
contraindicaciones, en insuficiencia
cardíaca, 197, 200
efectos adversos, 238, 238*f*
farmacocinética, 238
hipertensión, 227*f*, 236-237, 237*f*
interacciones medicamentosas, 66
mecanismo de acción, 223
profilaxis de la migraña, 557*f*
seguridad en insuficiencia cardíaca, 237*f*
seguro con bloqueadores beta, 237*f*
taquiarritmia supraventricular, 237*f*
tratamiento
antianginoso, 219, 219*f*, **223-224**, 225*f*, 237, 237*f*
antiarrítmico, **216-217**
usos terapéuticos, 236-237, 237*f*
Cáncer
carga de células, efectos de diversos tratamientos, 481-482, 483*f*
dolor, manejo del, 172
epidemiología, 481
quimioterapia. *Véase* Anticancerosos, fármacos; Quimioterapia
tasa de mortalidad, 481
tratamiento
control, 481
curación, 481, 483*f*
paliación, 482, 483*f*
CANCIDAS. *Véase* Caspofungina
Candesartán, 193*f*
farmacocinética, 199
hipertensión, 227*f*
potencia, 30-31
Candesartán + hidroclorotiazida, 241*f*
Candida albicans
fármacos utilizados en el tratamiento, 430, 438-439
sobrecrecimiento, con cloranfenicol, 405
Candida spp.

fármacos utilizados en el tratamiento, 430, 433, 435-436, 438-439
sobreinfección, con tetraciclinas, 397
Candidemia, 429, 434
Candidiasis
cutánea, 433
fármacos utilizados en el tratamiento, 430, 433, 435-436, 438-439
mucocutánea, 433-434
orofaríngea, 435
vaginal, 434, 439
Cannabinoides, receptores, 131, 131*f*
Cannabis, potencial de dependencia, 124*f*
CAPASTAT SULFATO. *Véase* Capreomicina
Capecitabina, 481*f*, **492**, 492*f*
Capilar(es), estructura, 10, 11*f*
Capilar, permeabilidad, y distribución de fármacos, 10, 11*f*
CAPOTEN. *Véase* Captopril
CAPOZIDE. *Véase* Captopril + hidroclorotiazida
Capreomicina, 421*f*, 422, 426
Captopril, 193*f*, 199, 227*f*
Captopril + hidroclorotiazida, 241*f*
CARAFATE. *Véase* Sucralfato
Carbacol, 47*f*, 51, 51*f*, 53, **53**, 57*f*, 94*f*
Carbamato, insecticidas
antídoto, 565*f*
toxicidad, 561
Carbamazepina, 152*f*, **185**
antiepiléptico, 181*f*
efectos adversos, 191*f*
episodios convulsivos en retirada de etanol, 120
estabilizador del ánimo, 159
inducción del citocromo P450, 16
interacciones medicamentosas con, 186-187, 189, 309, 354, 354*f*, 403, 404*f*, 406*f*, 437*f*, 458, 500
mecanismo de acción, 191*f*
teratogenicidad, 189*f*
usos terapéuticos, 184
Carbapenems, 381*f*, **389**-**390**, 389*f*
CARBATROL. *Véase* Carbamazepina
Carbidopa, 99*f*, 102-103
CARBOCAINE. *Véase* Mepivacaína
Carbónica, inhibidores de anhidrasa, 54, 277, 277*f*, **287**-**288**
glaucoma, 94*f*, 288
sitio de acción, 278*f*
tópica, 288
Carbono
monóxido de, 562*f*
envenenamiento, 564, 565*f*
tetracloruro de, efectos adversos, 560, 560*f*
Carboplatino, 482*f*
emético potencial, 357*f*
mielosupresor potencial, 485*f*
terapia contra el cáncer, **507**-**508**
Carboxihemoglobina, 564, 564*f*
CARDENE. *Véase* Nicardipina
Cardíaca
conducción, 207
anomalías, 207, 209
ligando y receptores, 27
frecuencia
nicotina y, 125
regulación, 41, 50, 52, 61, 61*f*, 73, 73*f*

bloqueadores beta y, 91
norepinefrina y, 78, 78*f*
isoproterenol y, 79, 79*f*
Cardíaca, insuficiencia (IC), 193-194
bloqueadores beta, 95-96 y 193*f*
causas, 193
compensatorios en respuestas fisiológicas, 193, 196-197, 197*f*
descompensada, 197
disfunción diastólica, 197
diuréticos, 282
edema en, 280
estrategias terapéuticas, 197
etapas, opciones de tratamiento, 205*f*
fármacos
contraindicados, 197, 238
utilizados en el tratamiento, 193-194, 193*f*-194*f*, 205, 205*f*, 238, 286
hipertensión y, 230*f*
progresión, fisiopatología, 193
signos y síntomas, 193, 197
sistólica, 197
Cardíaco, potencial de acción, 194, 195*f*, 207
Cardíacos, glucósidos, **201-204**. *Véase también* Digoxina
Cardiovascular, sistema, y anestesia, 133
CARDIZEM. *Véase* Diltiazem
CARDIZEM CD. *Véase* Diltiazem
CARDURA. *Véase* Doxazosina
Carga, dosis de, 22-23, 22*f*
CARMOL. *Véase* Urea
Carmustina, 481*f*, **498**, 498*f*
emético potencial, 357*f*
β-caroteno, interacciones medicamentosas, 368
Carteolol, 87*f*, 94, 94*f*
CARTIA. *Véase* Diltiazem
CARTIA XT. *Véase* Diltiazem
CARTROL. *Véase* Carteolol
Carvedilol, 87*f*, 90, **95-96**
hipertensión, 227*f*
insuficiencia cardíaca, 193*f*, 200
receptor de especificidad, 97*f*
usos terapéuticos, 97*f*, 238
vida media de eliminación, 90*f*
CASODEX. *Véase* Bicalutamida
Caspa, fármacos utilizados en el tratamiento, 433
Caspofungina, 429*f*, **436**
CATAFLAM. *Véase* Diclofenaco
Catalasa, 451, 451*f*
CATAPRES. *Véase* Clonidina
Cataratas, inducida por corticoesteroides, 337, 523
Catecolaminas, 69*f*, 75
agonistas beta y, 95, 95*f*
anfetaminas y, 127-128, 128*f*
bloqueadores beta y, 95, 95*f*
interacciones medicamentosas, 83
oxidación, 16
parcial de agonistas beta y, 95, 95*f*
propiedades, 74
sensibilidad a, inducida por halotano, 142*f*
usos terapéuticos, 85*f*
Catecol-*O*-metiltransferasa, 70, 71, 76, 80-81
inhibidores, 105-106

Cationes, toxicidad, inducida por penicilina, 386
CB1, receptores, 131, 131*f*
CE_{50}, 30, 30*f*, 31*f*, 34, 34*f*
CECLOR. *Véase* Cefaclor
CEDAX. *Véase* Ceftibutén
CEENU. *Véase* Lomustina
Cefaclor, 381*f*
Cefadroxilo, 381*f*, 388
Cefaleas en racimo
  características clínicas, 554, 555*f*
  profilaxis, 234
Cefalexina, 381*f*, 388
Cefalorraquídeo, líquido (LCR)
    administración de fármacos, 4
    penetración en cefalosporina, 388, 388*f*
    penetración en penicilina, 372, 385, 385*f*
    penetración farmacológica en, 372, 385, 385*f*, 388, 388. *Véase también* Hematoencefálica, barrera
Cefalosporinas, 375, 375*f*, 381*f*, **386-389**
  administración, 388, 388
  alergia a, 389
  contraindicaciones, 389
  cuarta generación, espectro antibacteriano, 387, 387*f*
  distribución, 388, 388
  efectos adversos, 389
  eliminación, 388-389, 388
  embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
  espectro antibacteriano, 387, 387*f*
  estructura, 387
  farmacocinética, 388-389, 388
  mecanismo de acción, 387
  penetración en el LCR, 388, 388
  primera generación
    espectro antibacteriano, 387, 387*f*
    usos terapéuticos, 388
  resistencia a, 387-388
  segunda generación
    espectro antibacteriano, 387, 387*f*
    usos terapéuticos, 388
  terapéuticamente ventajosa, 388
  tercera generación
    espectro antibacteriano, 387, 387*f*
    usos terapéuticos, 370, 388
  usos terapéuticos, 387, 387*f*-388*f*
Cefazolina, 381*f*, 388, 388*f*
Cefdinir, 381*f*, 388
Cefepima, 381*f*, 387, 388
CEFILOX. *Véase* Ceftizoxima
Cefixima, 381*f*, 388
CEFOTAN. *Véase* Cefotetán
Cefotaxima, 381*f*, 387-388, 388*f*
Cefotetán, 381*f*, 387, 387*f*
Cefoxitina, 381*f*, 387, 387*f*
Cefprozil, 381*f*
Ceftazidima, 381*f*, 387, 388*f*
Ceftibutén, 381*f*, 388
CEFTIN. *Véase* Cefuroxima
Ceftizoxima, 381*f*
Ceftriaxona, 381*f*, 387, 388, 389
  usos terapéuticos, 370, 383*f*, 388, 388
Cefuroxima, 381*f*

axetilo, 388
sódica, usos terapéuticos, 388
CEFZIL. *Véase* Cefprozil
CELEBREX. *Véase también* Celecoxib *vs* CEREBYX, 188
Celecoxib, 525, 525*f*, 529, **536**-**537**, 537*f*
CELESTONE. *Véase* Betametasona
CELEXA. *Véase también* Citalopram *vs* Cerebyx, 188
CELLCEPT. *Véase* Micofenolato de mofetilo
Célula pequeña, cáncer de pulmón, fármacos utilizados en el tratamiento, 508
Celular, ciclo, 482, 484*f*
lugar de células tumorales, y terapia
farmacológica contra el cáncer, 482, 484*f*
Central, sistema nervioso (SNC), 37, 37*f*
acceso a, por agonistas adrenérgicos, 74
agonistas adrenérgicos y, 74, 82-83, 85*f*
anfetamina y, 126, 128-129
cafeína y, 123
cocaína y, 126
depresión, por barbitúricos, 117-118
depresores
interacciones medicamentosas, 157*f*
potencial para la dependencia, 124*f*
envenenamiento por plomo y, 562-563, 563*f*
estimulantes, **123**-**132**, 123. *Véase también* Alucinógenos; Psicomotores, estimulantes
potencial para la dependencia, 124*f*
fármacos que afectan, 99
fluoroquinolonas y, 413
funciones de control autonómicos, 40-41
neurotransmisión, 99
nicotina y, 124, 124*f*
vías neuronales
excitatorias, 100, 100*f*
inhibitorias, 100, 101*f*
Cerdo, solitaria del, 459*f*
Cerebral
circulación, comprometida, y anestesia, 134
isquemia, 250. *Véase también* Accidente cerebrovascular, isquémico agudo
Cerebral(es), tumor, fármacos utilizados en el tratamiento, 498
Cerebro, capilar
estructura de, 10, 11*f*
permeabilidad, 10, 11*f*
CEREBYX. *Véase también* Fosfenitoína
vs celecoxib, 188
vs Celexa, 188
Certolizumab, 526*f*, 539, 541
Certolizumab pegol, 543
CERUBIDINE. *Véase* Daunorrubicina
Cervezas, lista de, 174
Céstodos, 455*f*-456*f*, **459**-**460**, 459*f*
Cetirizina, 549*f*, 552*f*, 553, 553*f*
Cetólidos. 395*f*, 401-402
Cetuximab, 482*f*
terapia contra el cáncer, 505, **507**
Cevimelina, 47*f*, 53
Chagas, enfermedad de, 449, 451-452
CHANTIX. *Véase* Vareniclina
CHD. *Véase* Coronaria, enfermedad *Chlamydia pneumoniae*, 402*f*, 411*f*
Chlamydia psittaci, 396*f*, 402*f*
Chlamydia trachomatis, 396*f*, 402, 402*f*
CHLOR-TRIMETON. *Véase* Clorfeniramina

Churg-Strauss, síndrome, leucotrienos antagonistas y, 344
CIALIS. *Véase* Tadalafil
Cianocobalamina (vitamina B_{12}). *Véase* Vitamina B_{12} (cianocobalamina)
Cianomethemoglobina, 566
Cianuro, toxicidad, 565
antídoto, 565*f*, 566
Ciclesonida
administración, 335*f*
intranasal, para rinitis alérgica, 349
Ciclicina, 358, 549*f*, 552, 552*f*
Cíclico, monofosfato de adenosina (AMPc), 551
actividad de las plaquetas, 244, 244*f*
función cardiaca, 204, 204*f*
segundo mensajero, 27, 27*f*, 70, 72, 73*f*, 76
Ciclofosfamida, 100*f*, 481*f*, **497-498**
artritis reumatoide, **541**
y riesgo de neoplasia con azatioprina, 541
contraindicaciones, 541
efectos adversos, 485, 497-498, 541
emético potencial, 357*f*
esclerosis múltiple, 109
farmacocinética, 497, 497*f*
metabolito, toxicidad renal, 11
potencial mielosupresor de, 485*f*
resistencia a, 497
teratogenicidad, 541
usos terapéuticos, 497
Ciclooxigenasa (COX)
acetilación de la aspirina, 530, 530*f*
aspirina y, 530, 530*f*, 531, 531*f*
COX-1
acetilación de la aspirina, 247, 247*f*
actividad, 246*f*, 247, 526
sitio activo, 526, 526*f*
COX-2
actividad, 526
sitio activo, 526, 526*f*
inhibición
derivados de oxicam, 535
derivados del ácido acético, 535
derivados del ácido propiónico, 535
selectividad relativa de los AINE, 536*f*
plaquetas, la aspirina y, 531, 531*f*
síntesis de prostaglandinas, 526, 527*f*
Ciclooxigenasa (COX-1), inhibidores, 246, 246*f*, 247, 536*f*
Ciclooxigenasa (COX-2), inhibidores, 525, 525*f*, 526. *Véase también* Celecoxib
mecanismo de acción, 527*f*
selectividad relativa, 536*f*
ventajas terapéuticas y desventajas, 537*f*
Ciclopentolato, 59*f*, 62, **63**, 63*f*
Ciclopirox, 429*f*, **439**
Cicloplejía, 60, 62-63
Cicloserina, 421*f*
tuberculosis, 422, 426
Ciclosporina, 513*f*, **514-515**
administración, 514
dosificación y administración, 22
efectos adversos, 271, 435, 515, 522*f*
farmacocinética, 514
hepatotoxicidad, 515

interacciones medicamentosas, 355, 404*f*, 406*f*, 413*f*, 434*f*, 435, 514, 517-518
mecanismo de acción, 513-514, 515*f*, 522*f*
metabolismo, 514
nefrotoxicidad, 515, 517-518
supervivencia del injerto en pacientes trasplantados, 516, 516*f*
terapia de combinación inmunosupresora, 514, 516-518, 521
usos terapéuticos, 514
Cidofovir, 461*f*, **467**
efectos adversos, 467, 467*f*
espectro antivírico, 469*f*
farmacocinética, 467, 467*f*
mecanismo de acción, 469*f*
nefrotoxicidad, 467, 467*f*
+ probenecid, 467
Cilindruria, 451
Cilostazol, 243*f*, **250**
Cimetidina, **352-354**, 554
acciones, 352
efectos adversos, 354
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
farmacocinética, 353-354, 353*f*
interacciones medicamentosas, 16, 93, 257*f*, 354, 354*f*, 438, 443, 458, 471
mecanismo de acción, 353*f*
usos terapéuticos, 531
CIMZIA. *Véase* Certolizumab
Cinconismo, 212, 448
Cinética de orden cero, 13-14, 14*f*
CIPRO. *Véase* Ciprofloxacina
Ciprofloxacina, 409, 409*f*, **410**
absorción, 412, 412*f*
espectro antimicrobiano, 410
farmacocinética, 412, 412*f*
interacciones medicamentosas, 413, 413*f*
usos terapéuticos, 411*f*
Cirrosis, insuficiencia hepática, 280, 286
Cisaprida
arritmias por, 211
interacciones medicamentosas con, 437*f*
Cisatracurio, 59*f*, 65, 66*f*
Cisplatino, 482*f*
efectos adversos, 508
emético potencial, 357*f*
combinación de tratamiento anti-emético y, 359*f*
eficacia antiemética de haloperidol y, 359
eficacia antiemética de metoclopramida y, 359
farmacocinética, 508, 508*f*
mecanismo de acción, 482*f*
nefrotoxicidad, 508
resistencia a, 508
terapia contra el cáncer, **507-508**
Cisticercosis, 458-459, 459*f*, 460
Cistitis, fármacos usados en el tratamiento, **418-419**
Citalopram, **151-154**, 151*f*
efectos adversos, 159*f*
Citarabina, 481*f*-482*f*, **492-493**, 493*f*
potencial mielosupresor, 485*f*
Citocromo P450 (CYP)
alcaloides de la vinca, 500
antagonistas de leucotrienos, 344
antiepilépticos, metabolismo, 185, 186*f*, 187-190

antipsicóticos, metabolismo, 165
aprepitant, metabolismo, 359
atazanavir, 478
azoles, 432-433, 433*f*
carbamazepina, 185, 186*f*
celecoxib, metabolismo, 536-537
clornafenicol, 405*f*
ciclofosfamida, 497, 497*f*
ciclosporina, metabolismo, 514
cimetidina, 354, 354*f*
clopidogrel, 248-249
divalproex, 186*f*, 189
efavirenz, 474
especificidad, 15
eszopiclona, 119
etosuximida, 186*f*
etravirina, 475
everolimus, 518
fase I, metabolismo, 14-16, 15*f*, 16*f*
felbamato, 186, 186*f*
fenitoína, 186*f*, 187
fenobarbital, 186*f*
fentanilo, 175
glinida, metabolismo, 308-309
griseofulvina, 439, 439*f*
histamina (H_1), antagonista, metabolismo, 553
hormonas tiroideas, metabolismo, 298, 298*f*
ifosfamida, 497, 497*f*
inductores, 15-16, 16*f*
  barbitúricos, 118
inhibidor de fosfodiesterasa, metabolismo, 364
inhibidor DPP-IV, metabolismo, 312
inhibidores, 16
  de la proteasa, 475-476
IRSN, 154
isoenzimas, 15, 15*f*, 16*f*
ISRS, metabolismo, 152-153
itraconazol, 435
lamotrigina, 186*f*
lorazepam, 186*f*
macrólidos, 404, 404*f*
maraviroc, metabolismo, 479
metadona, 174
nelfinavir, metabolismo, 477
nomenclatura, 15
omeprazol, 355
paracetamol, 565
posaconazol y 435
prasugrel, 248-249
quinidina, 211
quinupristina/dalfopristina, 406-407, 406*f*
rifampicina, 425, 425*f*
ritonavir, 476
rufinamida 188
sirolimus, metabolismo, 517
tacrolimus, metabolismo, 516
tamoxifeno, metabolismo, 321
taxano, metabolismo, 501
teofilina, 345
tiagabina, 186*f*, 188

ticlopidina, 248-249
topiramato, 189
valproato, 189
variabilidad genética, 15
voriconazol, 435
zalepión, 119
zolpidem, 119
zonisamida, 186*f*, 190
Citomegalovirus (CMV)
infecciones
fármacos utilizados en el tratamiento, 469*f*
micofenolato de mofetilo y, 519
muromonab-CD3 y, 521
terapia de ciclosporina, 515
profilaxis, fármacos usados para, 468
resistente a ganciclovir, 468
retinitis, fármacos usados en el tratamiento, 467-468
Citoprotectores, compuestos, **357**
Citocinas(s), 514, 514*f*
producción y función, 513, 515*f*
inhibidores selectivos de, 513*f*
proinflamatorias, 525, 544
síndrome de liberación de, 521-522
tormenta de, 521
Citosina, arabinósido. *Véase* Citarabina
Citrobacter spp., fármacos utilizados en el tratamiento, 389*f*
CITROMA. *Véase* Magnesio, citrato de
CITRUCEL. *Véase* Metilcelulosa
Cladribina, 481*f*, **490**
CLAFORAN. *Véase* Cefotaxima
Clamidia, infecciones por, fármacos utilizados en el tratamiento, 396*f*, 402, 402*f*, 410, 411*f*
CLARINEX. *Véase* Desloratadina
CLARITIN. *Véase* Antihistamínicos; Loratadina Claritromicina, 395*f*, 401
absorción, 403, 403*f*
administración, 403
costo, 374, 374*f*
distribución, 403
efectos adversos, 403
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
espectro antibacteriano, 402
excreción, 403, 403*f*
farmacocinética, 402*f*
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
interacciones medicamentosas, 309, 312, 365, 403-404, 546
metabolismo, 16
terapia para infección por *Helicobacter pylori*, 352
tuberculosis, 427
Clavulánico, ácido, **390**
CLEOCIN. *Véase* Clindamicina
CLEOCIN-T. *Véase* Clindamicina Clindamicina, 395*f*, **405**
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
farmacocinética, 405, 405*f*
mecanismo de acción, 401, 401*f*
resistencia a, 405
CLINORIL. *Véase* Sulindac
Clofazimina, 421*f*
lepra, **427-428**
Clofibrato, interacciones medicamentosas, 425*f*
CLOMID. *Véase* Clomifeno

Clomifeno, 317*f*, **320**-**322**
Clomipramina, 151*f*, **155**-**157**
efectos adversos, 159*f*
Clonazepam, 111*f*
efectos ansiolíticos, 113
metabolismo, 15
ventajas y desventajas, 121*f*
Clonidina, 69*f*, **81**
efectos
adversos, 239
sobre la MAC de los anestésicos, 137
hipertensión, 227*f*, 238-239
naltrexona y, 179
receptor de especificidad, 72, 85*f*
retirada, 88, 239
usos terapéuticos, 85*f*, 173, 179
Clonorchis sinensis, 458*f*
Clonorquiasis, 458*f*
Clopidogrel, 243*f*, **247**-**249**
efectos adversos, 15, 248
farmacocinética, 248
interacciones medicamentosas, 249, 355
mecanismo de acción, 247, 247*f*
metabolismo, 15
metabolizadores lentos, 248
usos terapéuticos, 247-248
Cloral, hidrato de, 111*f*
Clorambucil, 481*f*, 490, 499
artritis reumatoide, y el riesgo de neoplasia con azatioprina, 541
Cloranfenicol, 395*f*, **404**-**405**
efectos adversos, 395, 405
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
espectro
antibacteriano, 371
antimicrobiano, 404
farmacocinética, 404, 405*f*
interacciones medicamentosas, 257*f*, 309*f*, 405, 405*f*
mecanismo de acción, 401, 404, 404*f*
penetración en SNC, 372
resistencia a, 377*f*, 378, 404
síndrome del bebé gris, 17
toxicidad, en recién nacido, 373
Clorazepato, 111*f*, 114, 114*f*, 121*f*
Clordiazepóxido, 111*f*, 114, 114*f*, 115, 121*f*
Clorfeniramina, 549*f*, 552*f*
rinitis alérgica, 348
CLORHIDATO DE AMILORIDA. *Véase* Amilorida
Cloroformo, efectos adversos, 560, 560*f*
Cloromicetina. *Véase* Cloranfenicol Cloroprocaína, 133*f*, 149*f*
Cloroquina, 441*f*, **444**, 449*f*, 526*f*
contraindicaciones, 448
efectos adversos, 448, 448*f*
emetina y, combinación terapéutica, 444
farmacocinética, 447-448, 447*f*
furoato de diloxanida y, combinación terapéutica, 444
metronidazol y, combinación terapéutica, 444, 444*f*
resistencia a, 448
sitio de acción, 442*f*, 445*f*
terapia contra la malaria, **446**-**448**, 447*f*
Clorotiazida, 277*f*, **281**-**284**

Clorpromazina, 161*f*
afinidad por receptores, 162, 163*f*
efectos anticolinérgicos, 164
estabilizador del ánimo, 159
hipo, 165
metabolismo, 15
propiedades sedantes, 164, 552*f*, 553
relación de dosis letal a dosis eficaz, 112*f*
sobredosis de anfetaminas, 129
Clorpropamida, interacciones medicamentosas, 405, 405*f*
Clortalidona, 232, 232*f*, 277*f*, 281, **284**
hipertensión, 227*f*
Cloruro
excreción, tiazidas y, 281-282
urinario, diuréticos y, 277
Cloruro, canal(es)
activadores, como laxantes, 360, 360*f*, 361
anestésicos generales y, 139, 140*f*
Cloruros, balance, regulación renal, 277-279, 278*f*
Clostridium difficile
colitis por, los IBP y, 355
colitis seudomembranosa por, 405, 443
con tetraciclinas, 397
fármacos utilizados en el tratamiento, 391
resistencia a clindamicina, 405
Clostridium perfringens, 383*f*, 396*f*, 407, 407*f*
Clostridium spp., 383*f*, 389*f*, 391, 391*f*, 407, 407*f*
Clostridium tetani, 396*f*
Clotrimazol, 429*f*, 439
administración tópica, 4
Clozapina, 161*f*
acciones de antipsicóticos, 163
afinidad por receptores, 162-163, 163*f*
agranulocitosis asociada con, 167
antipsicótico, eficacia, 162
efectos
adversos, 162
anticolinérgicos, 164
sedantes, 164
interacciones medicamentosas, 16
usos terapéuticos, 167*f*
Clozaril. *Véase* Clozapina
Coagulación. *Véase* Sanguínea, coagulación
Coagulopatía, penicilina-inducida, 386
Cocaína, 69*f*, **83**, **96**-**97**, 123*f*, **126**-**127**, 127*f*
alcohol y, uso combinado, 127
eliminación renal, 18
hipertermia por, 126
interacciones medicamentosas, 77
mecanismo de acción, 70, 75, 75*f*, 83, 126, 126*f*
potencial para la dependencia de, 124*f*, 126, 126*f*
propiedades farmacológicas, 149*f*
Coccidioides immitis, 430
Coccidioides spp., 430, 433-434
Coccidioidomicosis, 430, 433-434
Codeína, 169, 169*f*, 170, 171*f*, 172, **176**, 176*f*
metabolismo, 15
tos, 339*f*, **349**
Codeína, sulfato de, para migraña, 557*f*
Coestimulación, 513, 515*f*

COGENTIN. *Véase* Benztropina
COGNEX. *Véase* Tacrina
COLACE. *Véase* Docusato; Docusato, sódico; Glicerina, supositorios
Colágena, en fisiología vascular, 244-245, 244*f*-245*f*
Colapsina mediadora de la respuesta de proteína-2 (CRMP-2), 186
Colateral, daño, 387
Colchicina, 526*f*
contraindicaciones, **546**
efectos adversos, 546, 547*f*
farmacocinética, 546
gota, 545, 545*f*, 546
interacciones medicamentosas, 546
mecanismo de acción, 546
+ probenecid, 546
usos terapéuticos, 546
COLCRYS. *Véase* Colchicina
Colector, túbulo, y el conducto, 278*f*, 279
Cólera, fármacos usados en el tratamiento, 396*f*
Colesevelam, 265*f*, **273**-**274**, 275*f*
Colesterol
inhibidor de absorción del, 265*f*, **274**, 275*f*
niveles séricos, factores que afectan a, 265
sérico total, niveles de prevención de enfermedad coronaria, 268*f*
síntesis de hormonas gonadales, 317
COLESTID. *Véase* Colestipol
Colestipol, 265*f*, **273**-**274**, 274*f*
Colestiramina, 265*f*, **273**-**274**
interacciones medicamentosas, 274, 322, 519
terapia de combinación, 274
Colina
ésteres de, 51
reciclado de, 49*f*, 50
síntesis de la acetilcolina, 47, 49*f*
Colina, acetiltransferasa, 47, 49*f*
Colinérgica, crisis, 54
Colinérgicas, neuronas, 44, 44*f*, **47**-**50**
neurotransmisión, 47-50, 49*f*
Colinérgicos
bloqueadores. *Véase* Colinérgicos, antagonistas
fármacos, **47**-**58**
Colinérgicos, agonistas, **47**-**58**, 47*f*
acción
directa, 47*f*, **51**-**54**
indirecta (irreversible), 47*f*, **56**
indirecta (reversible), 47*f*, **54**-**56**, 54*f*
acciones, 57*f*
antídoto, 61
efectos adversos, 52*f*
estructuras, 51*f*
sitios de acción, 48*f*
tópico, para glaucoma, 94*f*
Colinérgicos, antagonistas, 59, **59**-**68**, 63*f*. *Véase también* Anticolinérgicos
efectos adversos, 62*f*
sitios de acción, 60*f*
Colinérgicos, receptores (receptores colinérgicos) y 26*f*, 27, **50**-**51**, 84*f*. *Véase también* Muscarínicos, receptores; Nicotínicos, receptores
antihistamínicos H_1 y, 552, 553*f*
antipsicóticos y, 162-163, 163*f*
postsináptica, 49, 49*f*
presináptica, 49

tipos, 49, 50*f*
Colinesterasa, inhibidores de, interacciones medicamentosas, 66, 554
Colinomiméticos, agentes, 50
Colonias(s), factor estimulante de, 514
Colorrectal, cáncer
fármacos utilizados en el tratamiento, 507-508
metastásico, 491-492
COMBIVIR. *Véase* Zidovudina + lamivudina
Comida
absorción del fármaco, 165, 344, 385, 423, 434
inhibidor de fosfodiesterasa farmacocinética, 363-364, 365*f*
Comisión Federal de Comercio. *Véase* Emtricitabina (FTC)
COMMIT. *Véase* Nicotina
COMPAZINE. *Véase* Proclorperazina
COMTAN. *Véase* Entacapona
CONCERTA. *Véase* Metilfenidato
Condilomas acuminados, 464, 464*f*
Conectivo, tejido, fluoroquinolonas y, 413
Congelación, 88
Congénita, hiperplasia suprarrenal, tratamiento, 334
Congestiva, insuficiencia cardíaca, 89, 193. *Véase también* Cardíaca, insuficiencia (IC)
bloqueadores beta, 90, 97*f*
fármacos contraindicados, 96, 250
Conjugación, reacciones de, 16-17
Conjuntivitis, 551
CONSTULOSE. *Véase* Lactulosa
Contrarreguladoras, hormonas, 304
Convulsiones, 181. *Véase también* Epilepsia
ancianos, fármacos utilizados en el tratamiento, 184, 186
antipsicóticos y, 167
asociado a los ISRS, 153
ausencia, 182*f*, 183, 184
benzodiazepinas, 114
bupropión y, 155
causada por IMAO/bupropión, coadministración, 159
causas, 182
clasificación, 182-183, 182*f*
compleja, 182, 182*f*
febril, 182*f*, 183
generalizada, 182*f*, 183, 184*f*
inducidas
por carabapenem, 390
por cocaína, 127
por penicilina, 386
mioclónica, 182*f*, 183 y 184*f*
muromonab-CD3 y, 521
parcial, 182, 182*f*, 184*f*
rolándica benigna, fármacos utilizados en el tratamiento, 184
sencillo, 182, 182*f*
tónico-clónicas, 182*f*, 183, 184*f*
COPAXONE. *Véase* Glatiramer
COPEGUS. *Véase* Ribavirina
Corazón, inervación dual, 41
CORDARONE. *Véase* Amiodarona
COREG. *Véase* Carvedilol
COREG CR. *Véase* Carvedilol
CORGARD. *Véase* Nadolol
Coriocarcinoma, fármacos utilizados en el tratamiento, 487, 494
CORLOPAM. *Véase* Fenoldapam
Cornezuelo de centeno

alcaloides del, interacciones medicamentosas, 437*f*
derivados, 106
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
Coronaria
arteria, espasmo, 220, 223
enfermedad, 265. *Véase también* Coronaria, enfermedad arterial
factores de riesgo, 265
prevención de estrategias, 270
tasa de mortalidad, 265
enfermedad arterial, 193, 219, 222*f*. *Véase también* Coronaria, enfermedad
CORRECTOL. *Véase* Bisacodilo; Docusato
Corticoesteroides, **331**-**337**, 331*f*, 339*f*. *Véase también* Glucocorticoide(s); Mineralocorticoide(s)
absorción, 335
asma, oral/sistémico, 343
combinación inmunosupresora, terapia, 514, 516-518, 521, 523
digoxina, toxicidad, 203*f*, 204
dosificación y administración, 335-336
duración de la acción, 334*f*
efecto de retención de sodio, 333, 334*f*
efectos
adversos, 523
antiinflamatorios, 333, 334*f*
eliminación, 335*f*
farmacocinética, 335-336
función, inhibidores, 331*f*, 337
inhalación
nasal, 4
oral, 4
inhalado
asma, 342-344, 346*f*
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
efectos adversos, 343-344
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 347
intranasal, para rinitis alérgica, 348*f*, 349
metabolismo, 335
propiedades antieméticas, 358*f*, 359
reacciones de abstinencia, 337
síntesis, 331, 332*f*
inhibidores, 337
resumen, 331*f*
sintético, 333, 334*f*
terapia
a largo plazo, efectos adversos, 336-337, 336*f*
inmunosupresora, **523**
usos terapéuticos, 333-335, 427, 522
Corticotropina, 184, 291*f*. *Véase también* Adrenocorticotrópica, hormona (corticotropina, ACTH)
factor liberador de. *Véase* Corticotropina, hormona liberadora de (CRH)
hormona liberadora de (CRH), 292-293, 292*f*-293*f*, 331, 332*f*
Cortisol, 331-333, 332*f*
efectos linfocitolíticos, 502
CORTISOL. *Véase* Hidrocortisona
Cortisona, 331*f*, 334*f*-335*f*
CORTISONA ACETATO. *Véase* Cortisona
CORTROSYN. *Véase* Cosintropina
Corynebacterium diphtheriae, infección, 383*f*, 402*f*
Corynebacterium jeikeium, 392, 392*f*
Corynebacterium spp., 383*f*, 392, 392*f*, 402*f*, 407, 407*f*
CORZIDE. *Véase* Nadolol + bendroflumetiazida
Cosintropina, 291*f*, 293
COSMEGEN. *Véase* Dactinomicina

Cotransmisión, de neuronas autonómicas, 48
Cotransmisores, 43
Cotrimoxazol (trimetoprima + sulfametoxazol), 409*f*, 414, 416, **417-418**
actividad antimicrobiana, sinergismo, 417, 417*f*
contraindicaciones, 419
efectos
adversos, 418, 418*f*
pacientes infectados por VIH (SIDA), 418
dermatológicos, 418, 418*f*
gastrointestinales, 418, 418*f*
hematológicos, 418, 418*f*
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
espectro antibacteriano, 417, 417*f*
farmacocinética, 418, 418*f*
interacciones medicamentosas, 257*f*, 418-419, 518
mecanismo de acción, 414, 417
neumonía por *Pneumocystis carinii*, 450
resistencia a, 418
usos terapéuticos, 417, 417*f*
Coumadin. *Véase* Warfarina
COVERA-HS. *Véase* Verapamilo
COZAAR. *Véase* Losartán
Crack, fumar, 127
C reactiva, proteína (PCR), 525
Creatinina, suero, 372
Crecimiento, falta de, fármacos utilizados en el tratamiento, 294
CRESTOR. *Véase* Rosuvastatina
CRH. *Véase* Corticotropina, hormona liberadora de (CRH)
Criptosporidiosis, 444
Cristaluria, 415, 419
CRIXIVAN. *Véase* Indinavir
Crohn, enfermedad de (CD), fármacos utilizados en el tratamiento, 487, 542-543
Cromoglicato, 339*f*
asma, **345**
inhaladores de dosis medidas, eliminación de, 341
intranasal, para rinitis alérgica, 349
mecanismo de acción, 551
Crónica
leucemia granulocítica, fármacos utilizados en el tratamiento, 499
leucemia linfocítica
células B, fármacos utilizados en el tratamiento, 505, 521
fármacos utilizados en el tratamiento, 490, 499, 506
leucemia mielógena, fármacos utilizados en el tratamiento, 263, 469*f*
leucemia mieloide, fármacos utilizados en el tratamiento, 509, 511
Cryptococcus neoformans, 430, 434
CTLA4, 544
Cuánticos, relaciones dosis-respuesta, 34-35
CUBICIN. *Véase* Daptomicina
Cuello uterino, cáncer, 326
Cuerpo, temperatura, antipsicóticos y, 164
Cumarínicos, anticoagulantes, **255-257**
interacciones medicamentosas, 273
CUPRIMINE. *Véase* D-penicilamina
Curare, 64
Cushing, síndrome de
diagnóstico, 293, 333-334
fisiopatología, 333-334
iatrogénica, 334
tratamiento, 337
Cushing, síndrome similar, terapia con corticoesteroides a largo plazo, 337

Cutánea, larva migrans, 456
CYCLOGYL. *Véase* Ciclopentolato
CYCLOSET. *Véase* Bromocriptina
CYKLOKAPRON. *Véase* Tranexámico, ácido
CYMBALTA. *Véase* Duloxetina
CYTADREN. *Véase* Aminoglutetimida
CYTOMEL. *Véase* Liotironina; Triyodotironina (T_3)
CYTOSAR-U. *Véase* Citarabina
CYTOTEC. *Véase* Misoprostol
CYTOVENE. *Véase* Ganciclovir
CYTOXAN. *Véase* Ciclofosfamida

D

D.H.E. 45. *Véase* Dihidroergotamina
d4T. *Véase* Estavudina (d4T)
Dabigatrán, etexilato, 254
Dacarbazina, 481*f*, **498**, 499
  emético potencial, 357*f*
Daclizumab, 513*f*, **521**, 522*f*
Dactinomicina, 481*f*-482*f*, **494**, 494*f*
  emético potencial, 357*f*
Dalfampridina, 100*f*, 109
DALMANE. *Véase* Flurazepam
Dalteparina, 243*f*, 253
Danazol, 317*f*, 327
DANOCRINE. *Véase* Danazol
DANTRIUM. *Véase* Dantroleno
Dantroleno
  hipertermia maligna, 140-141
  mecanismo de acción, 64
  síndrome antipsicótico maligno, 166
  usos terapéuticos, 67
Dapsona, 421*f*, **427**
DAPSONE. *Véase* Dapsona
Daptomicina, 382*f*, 391, **392**-**393**, 392*f*
DARAPRIM. *Véase* Pirimetamina Darbepoetina, **263**
Darifenacina, 51, 59*f*, 63, 63*f*
Darunavir (DRV), 462*f*, **478**, 478*f*
Daunorrubicina, 482*f*, **494**-**495**, 495*f*
DAYPRO. *Véase* Oxaprozina
DAYTRANA. *Véase* Metilfenidato
DDAVP. *Véase* Desmopresina
ddC. *Véase* Zalcitabina (ddC)
ddI. *Véase* Didanosina (ddI)
DE_{50}, 35
  anestésicos inhalados, 137
DEA (antiepiléptico) Registro de Embarazo, 190
DECADRON. *Véase* Dexametasona
DECLOMYCIN. *Véase* Demeclociclina
Dedo púrpura, síndrome de, 257
Déficit de atención e hiperactividad, trastorno (TDAH)
    anfetaminas, 128
    metilfenidato, 130
Dehidroemetina, 441*f*-442*f*, **444**
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 326-327
  síntesis, 331, 332*f*
DELATESTRYL. *Véase* Testosterona, enantato
Delavirdina (DLV), 462*f*, **474**
DELSYM. *Véase* Dextrometorfano
DELTASONE. *Véase* Prednisona
DEMADEX. *Véase* Torsemida
Demeclociclina, 395*f*
  fototoxicidad, 397
DEMEROL. *Véase* Meperidina
DENAVIR. *Véase* Penciclovir
Denosumab, 363*f*, 367
Densidad intermedia, lipoproteínas de (IDL), 266*f*
DEPADE. *Véase* Naltrexona
DEPAKENE. *Véase* Valproico, ácido
DEPAKOTE. *Véase* Valproico, ácido
DEPEN. *Véase* D-penicilamina

Depósito, preparaciones de, 3, 5*f*
Depresión. *Véase también* Antidepresivos atípica, 158
inducida por cocaína, 127
infancia, tratamiento farmacológico, 153
signos y síntomas, 151
teoría de aminas biogénicas, 151
Derivación(es), acceso vascular, oclusión, fármacos utilizados en el tratamiento, 259
Dermatofitos, 436
Dermatofitosis, fármacos usados en el tratamiento, 437-439
Dermatomicosis, fármacos utilizados en el tratamiento, 439
Descansar y digerir la respuesta, 40, 40*f*
Desensibilización
receptores, 29, 30*f*
adrenérgicos (adrenoceptores), 74
Desflurano, 133*f*, 137*f*, 138, 138*f*-139*f*, **141**, 142*f*, 147*f*
Desipramina, 151*f*, **155-157**, 156, 159*f*
prolongación del intervalo QT inducida por, 211
Desloratadina, 549*f*, 552, 552*f*, 553
Desmopresina, 291*f*, 296
administración, 4
Desogestrel, 317*f*, 322
anticonceptivos orales, 324
Desoxicitidina cinasa, 493, 493*f*
Desoxicorticosterona, administración, 335*f*
Desvenlafaxina, 151*f*, **154**, 154*f*, 159*f*
DESYREL. *Véase* Trazodona
DETROL. *Véase* Tolterodina
Dexametasona, 100*f*, 331*f*, 358*f*
administración, 335*f*
duración de la acción, 334*f*
efecto antiinflamatorio, 334*f*
esclerosis múltiple, 109
interacciones medicamentosas, 458
maduración pulmonar fetal y, 335
propiedades antieméticas, 351, 359
prueba de supresión con, 334
usos terapéuticos, 501
DEXEDRINE. *Véase* Dextroanfetamina
Dexferrum. *Véase* Hierro
DEXILANT. *Véase* Dexlansoprazol
Dexlansoprazol, **354-355**
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
usos terapéuticos, 531
Dexmedetomidina, 133*f*, 137, **146**, 147*f*
Dexmetilfenidato, 82, 123, 130
Dexrazon, 495
Dextroanfetamina, 82, 123, **127-129**
Dextrometorfano, 339*f*
efectos antitusivos, 172, 176
interacciones medicamentosas, 174
tos, **349**
Dextrostat. *Véase* Dextroanfetamina
DHFR. *Véase* Dihidrofolato reductasa
DHODH. *Véase* Dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH)
DIABETA. *Véase* Gliburida
Diabetes insípida
diuréticos, 281, 283
inducida por litio, 159
Diabetes mellitus, **301-303**
angina de pecho, tratamiento, 224*f*

antipsicóticos y, 167
bloqueadores beta, 91, 95
causas, 301
clasificación clínica, 301
complicaciones, efecto de la norma contra insulina intensiva, 306, 307*f*
corticoesteroides a largo plazo, 337
después del trasplante, tacrolimus y, 516
epidemiología, 301
esclerosis vascular, fármacos utilizados en el tratamiento, 250
fármacos orales utilizados en el tratamiento, 314*f*. *Véase también* Orales, hipoglucemiantes
gestacional, 301-302
hipertensión, tratamiento, 230*f*
inducida
por corticoesteroides, 523
por estreptozocina, 498
inhibidor de la proteasa relacionada, 475
tipo 1, 301, **302**-**303**, 302*f*
tipo 2, 301, 302*f*, **303**
tratamiento, 303, 307, 311-312, 315*f*
Diabética, nefropatía, 235-236, 302
Diacilglicerol (DAG), 72, 527, 551
como segundo mensajero, 27, 45, 45*f*, 50
Diagnóstico de microbiología, 369-370, 369
DIAMOX. *Véase* Acetazolamida
Diarrea
fármacos utilizados en el tratamiento, 351, **360**, 360*f*
IBP, y 355
inducida por fluoroquinolona, 413
morfina, 171
penicilina inducida, 386
secretora, con VIPoma, fármacos utilizados en el tratamiento, 294
DIASTAT. *Véase* Diazepam
Diazepam, 111*f*
agente preanestésico, 134
anestesia, 145
anticonvulsivante, 114, 181*f*, 184, **185**
convulsiones inducidas por cocaína, 127
duración de la acción, 114*f*
efectos
adversos, 217
ansiolíticos, 113
farmacocinética, 217
interacciones medicamentosas, 354, 354*f*, 355
interrupción, después de recuperarse de insomnio, 115*f*
mecanismo de acción, 64
metabolismo, 115
relación de dosis letal a dosis eficaz, 112*f*
usos terapéuticos, 57, 113-114, 568
ventajas y desventajas, 121*f*
Diazóxido, para hipertensión, 227*f*
DIBENZYLINE. *Véase* Fenoxibenzamina
Diciclomina, 8, 351*f*, 353*f*
Diclofenaco, 525*f*, 535-536
nefrotoxicidad de ciclosporina, 515
Dicloxacilina, 381*f*, 382-383, 384*f*
Dicumarol, 255, 309*f*
Didanosina (ddI), 461*f*, 471, **472**, 472*f*
Dideoxiinosina. *Véase* Didanosina (ddI)
Didesoxinucleósidos. *Véase también* Didanosina (ddI); Estavudina (d4T); Zalcitabina (ddC)
efectos adversos, 471

DIDRONEL. *Véase* Etidronato
Dientes, decoloración, tetraciclinas y, 397-398
DIETHYLPROPION HCL. *Véase* Dietilpropión
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 123, **130-131**, 567
  potencial para la dependencia, 124*f*
Dietilcarbamazina, 455*f*, **456**, 457*f*
Dietilestilbestrol, 502, 504
Dietilpropión, 363*f*, **367**
Difenhidramina, 549*f*, 552, 552*f*-553*f*, 554
  agente preanestésico, 134
  propiedades sedantes, 120, 552, 552*f*, 553
  rinitis alérgica, 348
  usos terapéuticos, 501, 521-522
Difenoxilato, 351, **360**, 360*f*
Difenoxilato + atropina, terapia contra la diarrea, **360**, 360*f*
Difilobotriasis, 459*f*
DIFLUCAN. *Véase* Fluconazol
Diflunisal, 525*f*, 532, 537*f*
Difusión
  hipoxia, 143
  facilitada, 6, 6*f*
  pasiva, 6, 6*f*
Digital
  interacciones medicamentosas, 77
  toxicidad, antídoto, 565*f*
Digitálicos, glucósidos, **201-204**
Digitoxina, 203, 203*f*, 425*f*
Digoxina, 194*f*, **201-204**, 201*f*, 203*f*, 207*f*, 208*f*
  diuréticos de tiazida, efectos adversos, 232
  dosificación y administración, 22-23
  insuficiencia cardíaca, 201-205, 205*f*
  interacciones medicamentosas, 203-204, 203*f*, 212, 223, 274, 404, 407, 448
  toxicidad, 201, 203-204
  tratamiento antiarrítmico, 207*f*, 208*f*, **217**
  uso de succinilcolina, 67
Digoxina inmune Fab, 203, 565*f*
Dihidroergotamina, 549*f*
  contraindicaciones, 557*f*
  migraña, 555, **556**, 557*f*
Dihidrofolato, 486, 486*f*
Dihidrofolato reductasa, 449, 486-487, 486*f*
  inhibidores, 262, 414*f*, 416
Dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), 539, 539*f*
Dihidropiridinas, 223, 236-238
Dihidropirimidina deshidrogenasa, 491
Dihidropteroato sintetasa, 414, 414*f*
5α-dihidrotestosterona (DHT), 326-327
Dihidroxifenilalanina (DOPA), 69
DILACOR. *Véase* Diltiazem
DILACOR XR. *Véase* Diltiazem
DILANTIN. *Véase* Fenitoína
DILATRATE-SR. *Véase* Isosorbida, dinitrato de
DILAUDID. *Véase* Hidromorfona
Diloxanida, furoato de, 443
DILTIA XT. *Véase* Diltiazem
Diltiazem, 207*f*, 236
  acciones, 216-217
  hipertensión, 227*f*
  interacciones medicamentosas, 406*f*
  mecanismo de acción, 216, 217*f*

tratamiento
antianginoso, 219*f*, **223**-**224**
antiarrítmico, 208*f*
usos terapéuticos, 208*f*, 217, 237*f*, 299
Dimenhidrinato, 164*f*, 358, 549*f*, 552, 552*f*
Dimercaprol, 565*f*, 566
Dimercaptosuccínico, ácido, 565*f*, 566
Dinorfina(s), 169
DIOVAN. *Véase* Valsartán
DIOVAN HCT. *Véase* Valsartán + hidroclorotiazida
Dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), inhibidores, **312**, 314*f*
Difenilalkilaminas, 236
Diphyllobothrium latum, 459*f*
Dipiridamol, 243*f*, 244, **249**
+ aspirina, 249
+ warfarina, 249
DIPRIVAN. *Véase* Propofol
Diprolene. *Véase* Betametasona
Diseño, drogas de, **567**-**568**
Dislipidemia, bloqueadores beta y, 93
Disociativa, anestesia, 132
Disopiramida, 207*f*, 211*f*, **212**
Dispepsia inducida por aspirina, 533
Distal
reabsorción tubular, 17*f*, 18, 18*f*
túbulo contorneado, 17*f*, 18, 18*f*, 278*f*, 279
Distonía(s), 163, 166
Distribución de fármacos, 1, 1*f*, 10-11, 11*f*
Disulfiram, 112*f*, **120**, 120*f*, 257*f*
DITROPAN. *Véase* Oxibutinina
Diuréticos, 193*f*, 277, **277**-**290**, 277*f*
ahorradores de potasio, 277*f*, 280, **286**-**288**, 286*f*
tratamiento antihipertensivo con, **232**
antihipertensivos, combinaciones, 241, 241*f*
de asa, 277*f*, **284**-**285**, 285*f*
efectos renales, 232
insuficiencia cardíaca, 200
mecanismo de acción, 279, 284-285
sitio de acción, 278*f*
sobredosis, 200
toxicidad con digoxina, 203-204, 203*f*
tratamiento antihipertensivo con, **232**
usos terapéuticos, 232, 280, 285
composición urinaria, 277
definición, 277
diabetes insípida, 281, 283
hipercalcemia, 280
hiperuricemia por, 278, 283
insuficiencia cardíaca, **200**, 205, 205*f*
interacciones medicamentosas, 90
mecanismo de acción, 277
osmóticos, 277, 277*f*, 279, **288**
sitios de acción, 278*f*
techo, 281
tiazídicos, 277*f*, **281**-**284**
acciones, 232, 232*f*, 281-282
digoxina, toxicidad, 203-204, 203*f*
dosificación y administración, 232
efectos adversos, 232, 283-284, 283*f*
farmacocinética, 200, 232, 283

hipersensibilidad a, 284
interacciones medicamentosas, 274
sitio de acción, 278*f*
terapia de combinación, 232
tratamiento antihipertensivo con, **231**-**232**, 231*f*, 282
usos terapéuticos, 232, 281-283
tiazida gusta, 281, 284
toxicidad con digoxina, 203-204, 203*f*
tratamiento antihipertensivo con, 227*f*, 229, **231**-**232**, 231*f*, 280
uso de succinilcolina, 67
usos terapéuticos, 91
enfermedades edematosas, 279-280
enfermedades non edematosas, 280-281
DIURIL. *Véase* Clorotiazida
Divalproex, 184, 185, **189**, 191*f*
contraindicaciones para el embarazo, 190
fármaco antiepiléptico, 181*f*
profilaxis de la migraña, 557*f*
DLV. *Véase* Delavirdina (DLV)
DMA. *Véase* Metilendioximetanfetamina (MDMA)
Dobutamina, 69*f*, **80**, 194*f*
insuficiencia cardíaca, **204**, 204*f*
mecanismo de acción, 75
receptor de especificidad, 85*f*
usos terapéuticos, 80, 85*f*, 202-203
DOBUTREX. *Véase* Dobutamina
Docetaxel, 481*f*, **500**-**501**
Docosahexaenoico y eicosapentaenoico, ácidos, 265*f*
Docusato, 360*f*
de calcio, 361
de potasio, 361
con senna, por estreñimiento inducido por opioides, 171
sódico, 361
DOCU-SOFT. *Véase* Docusato
Dofetilida, 207*f*, 208*f*, 215*f*
tratamiento antiarrítmico con, 208*f*, **216**
Dolasetrón, 358-359, 358*f*
DOLOBID. *Véase* Diflunisal
DOLOPHINE. *Véase* Metadona
Dolor
crónico, 156
definición, 169
depresión y, 154
gestión, 169
neurogénico, 169
neuropático, 154, 156
nociceptivo, 169
Dominar al marido, siglas en, 387
Domperidona, 164*f*
Donepezilo, 47*f*, 56, 99*f*
enfermedad de Alzheimer, 108
interacciones medicamentosas con, 554
Dopa descarboxilasa, 69
Dopamina, 69*f*, **79**-**80**, 80*f*. *Véase también* Prolactina, hormona inhibidora (PIH)
β-hidroxilasa, 70
efectos cardíacos, 204*f*
estructura, 74*f*
liberación, fármacos que afectan, 96
mecanismo de acción, 75
monoaminooxidasa (MAO) y, 157-158,158*f*

neurotransmisor, 43
propiedades, 74
recaptación, cocaína y, 96-97
receptor de especificidad, 85*f*
secreción de la hormona tiroidea, 298
síntesis, 69
con levodopa, 102-103, 103
de noradrenalina, 69-70, 71
usos terapéuticos, 80, 85*f*
Dopamina, receptor(es)
agonistas, 106-107, 106-107*f*
bloqueo, fármacos antipsicóticos, 161-164, 162*f*-163*f*
D_1, fármacos antipsicóticos, 162-163, 163*f*
D_2, fármacos antipsicóticos, 161-164, 163*f*
Dopaminérgicas, neuronas, pérdida, en enfermedad de Parkinson, 101, 102*f*
Dopaminérgicos, receptores, 79-80, 85*f*
DORAL. *Véase* Quazepam
DORIBAX. *Véase* Doripenem
Doripenem, 381*f*, 389-390
Dorzolamida, 94*f*, 288
Dosificación(es), régimen
ajuste de la dosis, 23, 23*f*
diseño, 19-22
dosis fija/tiempo fijo, 21-22
infusión continua, 19-21
optimización, 22-23
Dosis
drogas y la unión a receptores, 31, 31*f*
efecto del medicamento, 32, 32*f*
Dosis medidas, inhaladores (IDM)
eliminación de, 341
espaciador para, 343, 343*f*
uso de, técnica, 343
Dosis-respuesta
curva, graduada, 30-31, 30*f*
relaciones, 30-32, 30*f*
calificado, 30-31, 30*f*
cuántica, 34-35
Doxazosina, 87*f*, **89-90**
hipertensión, 227*f*, 238
tratamiento de hiperplasia prostática benigna, 329*f*
Doxepina, 151*f*, **155-157**, 549*f*, 552*f*
efectos adversos, 159*f*
prolongación del intervalo QT inducida por, 211
Doxiciclina, 395*f*, 396-397, 397*f*
Doxilamina, 120, 549*f*, 552, 552*f*
Doxorrubicina, 481*f*, **494-495**, 495*f*
efectos adversos, 485, 495
mecanismo de acción, 482*f*, 494*f*, 495
potencial
emético, 357*f*
mielosupresor, 485*f*
DPD. *Véase* Dihidropirimidina deshidrogenasa
DPP-IV, inhibidores de. *Véase* Dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), inhibidores
Dramamina. *Véase* Dimenhidrinato
Drogas, resaca, con barbitúricos, 118
Dronabinol, 123, **131-132**
Dronedarona, 207*f*, **215**
Droperidol, 358*f*, 359
Drospirenona, 322-323

anticonceptivos orales, 324
estradiol y, 317*f*
DROXIA. *Véase* Hidroxiurea
DRV. *Véase* Darunavir (DRV)
DTIC-Dome. *Véase* Dacarbazina
Dulcolax. *Véase* Bisacodilo; Docusato
Duloxetina, 151*f*-152*f*, **154**, 154*f*, 159*f*, 169
DURACLON. *Véase* Clonidina
Duragesic. *Véase* Fentanilo
Duricef. *Véase* Cefadroxilo
Dutasterida, 89-90, 89*f*, 318*f*, 329, 329*f*
DynaCirc CR. *Véase* Isradipina
DYNAPEN. *Véase* Dicloxacilina
DYRENIUM. *Véase* Triamtereno

E

Echinococcus granulosus, 459*f*, 460
Econazol, 429*f*, 439
ECONAZOL NITRATO. *Véase* Econazol
Ecotiofato, 47*f*, 54, **56**, 56*f*, 57, 57*f*
ECOTRIN. *Véase* Aspirina
Edad y terapia antimicrobiana, 373
Edecrin. *Véase* Etacrínico, ácido
Edema, 279-280
Edetato cálcico disódico, 566-567
Edrofonio, **54**, 57*f*, 65-66
Efavirenz (EFV), 462*f*, **474**, 474*f*
interacciones medicamentosas, 437*f*, 476
Efectoras, moléculas, 25. *Véase también* Segundos mensajeros
Efedrina, 69*f*, 74, 74*f*, 75, 75*f*, **83**, 85*f*
Eferentes, neuronas, del sistema nervioso autónomo, 37-38, 38*f*
EFFEXOR. *Véase* Venlafaxina
EFFIENT. *Véase* Prasugrel
Eficacia, fármaco, 31, 31*f*
EFUDEX. *Véase* 5-fluorouracilo (5-FU)
EFV. *Véase* Efavirenz (EFV)
Eicosanoides, 526. *Véase también* Prostaglandina(s)
ELAVIL. *Véase* Amitriptilina
ELDEPRYL. *Véase* Selegilina; Seligilina (deprenil) Electrólitos(s), desequilibrio, y toxicidad de la digoxina, 203
Electrones, transporte, sitio de inhibidores específicos de, 562, 562*f*
Eletriptán, 549*f*, 556
Eliminación, fase de, 10, 10*f*
Eliminación de fármacos, 1, 1*f*, 13
factores que afectan, 12-13
riñón, 17-18, 17*f*
ELIXOPHYLLIN. *Véase* Teofilina
ELLENCE. *Véase* Epirrubicina
ELOXATIN. *Véase* Oxaliplatino
ELSPAR. *Véase* Asparaginasa
Emax, 31-33
Embarazo
anestesia y, 134
aspirina y, 534
epilepsia en, 190
fármacos contraindicados, 241, 257
interrupción, fármacos usados para, 549, 550*f*
riesgo, relaciones sexuales sin protección, 325, 325*f*
terapia antimicrobiana, 373
tratamiento
anticoagulante, 257

antihipertensivo, 241, 466
Embolia
definición, 243
frente al trombo, 243
EMEND. *Véase* Aprepitant
Emesis. *Véase también* Vómitos
inducida por quimioterapia, fármacos utilizados para el tratamiento, 351, **357-359**, 358*f*
Emetina, 441*f*-442*f*, **444**
Emociones, y sistema nervioso autónomo, 41
Empírica, terapia, 369-370
Emtricitabina (FTC), 461*f*, 471, **472-473**
Emtricitabina + tenofovir, 462*f*
EMTRIVA. *Véase* Emtricitabina (FTC)
E-MYCIN. *Véase* Eritromicina
ENABLEX. *Véase* Darifenacina
Enalapril, 193*f*
insuficiencia cardíaca, 198, 199*f*
tratamiento antihipertensivo con, 227*f*, **234-235**
Enalapril + hidroclorotiazida, 241*f*
ENBREL. *Véase* Etanercept
Encefalina(s), 169
Encías, hiperplasia, con terapia de ciclosporina, 515
fármaco-proteína, y penetración en SNC, 372
fármaco-receptor, 25-26, 25*f*
Endocannabinoides, 131, 131*f*
Endocitosis, 6-7, 6*f*
Endocrino, sistema, 37, 291
y célula-célula de señalización, 42, 42*f*
Endometrio, cáncer
inducida por tamoxifeno, 503
protección en contra, anticonceptivos orales, 326
riesgo, terapia estrogénica, 319-320
Endometriosis, tratamiento, 295, 327
Endorfina(s), 169
Endoteliales, células, vasculares, mediadores químicos sintetizados por, 244, 244*f*
Enfermedad, fármacos antirreumáticos modificadores de la (FAME), 525, **538-541**
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 62, 91, 339
angina de pecho y, tratamiento, 224*f*
fármacos
contraindicados, 91, 93
de ultrasonido, **347**, 347*f*
utilizados en el tratamiento, 339*f*
administración de, 4
tratamiento, por etapa gravedad, 347*f*
Enfisema, 339
Enfuvirtida, 462*f*, 470*f*, **479**
Enoxaparina, 243*f*, 251, 253
Entacapona, 99*f*, 105-106, 105
Entamoeba histolytica, 441-442, 442*f*
Entecavir, 461*f*, 464, **465**
Enteral, administración de fármacos, 1-2, 2*f*
Entéricas, neuronas, 39
Entérico, recubrimiento, preparaciones con, 2
Entérico, sistema nervioso, 39
Enterobacter aerogenes, 387, 387*f*
Enterobacter spp.
fármacos utilizados en el tratamiento, 383*f*, 387, 387*f*, 389*f*, 411*f*
resistencia a cefalosporinas, 377*f*
Enterobacteriaceae, 390, 410
Enterobacterias, 414

Enterobiasis, 457*f*
Enterobius vermicularis, 455, 456*f*-457*f*
Enterococcus faecalis, 389*f*, 391*f*, 392, 392*f*
resistente a vancomicina, 391, 407, 407*f*
susceptible a vancomicina, 393
Enterococcus faecium, 392, 392*f*
resistente a vancomicina, 391, 406-407, 407*f*
Enterococos, 383, 391, 399*f*
resistente a vancomicina, 391-392, 406, 407*f*
ENULOSE. *Véase* Lactulosa
Enuresis, 61
Envenenamiento. *Véase* Toxina(s)
Enzima(s), antibiótico que inactiva, 377*f*, 378
Enzimas, receptores ligados a, 26, 26*f*, 28, 28*f*
Eosinofilia, inducida por penicilina, 386
Epidermophyton floccosum, 433, 438-439
Epidermophyton spp., 433, 437-439
Epilepsia, 112, 181-182. *Véase* Convulsiones
anestesia y, 134
antipsicóticos y, 167
en embarazo, 190
epidemiología, 181
generalizada primaria, fármacos utilizados en el tratamiento, 184
idiopática, 181-182
neuroimagen, 181, 182*f*
parciales, fármacos usados en el tratamiento, 184
rolándica benigna, fármacos utilizados en el tratamiento, 184
síndrome, fármacos utilizados en el tratamiento, 184
tratamiento farmacológico, 114, 181*f*
Epinefrina, 69*f*, 74*f*, **75**-**78**, 75*f*, 77*f*
acciones, 34, 75-76
agonistas beta y, 95, 95*f*
anafilaxia, 552
anestésicos locales y, 148
anfetaminas y, 127-128, 128*f*
antagonistas adrenérgicos y, 88, 88*f*
bloqueadores beta y, 95, 95*f*
combinado con fármaco administrado subcutáneamente, 3, 77
efectos cardiovasculares, 75-76
bloqueadores beta y, 91
hipertiroidismo, 77
especificidad del receptor, 71-72, 72*f*, 73, 75, 85*f*
interacciones medicamentosas, 83
inversión, 88, 88*f*
neurotransmisor, 43-45
propiedades, 74
secreción, 38, 40
síntesis, 70
tratamiento antiarrítmico, 208*f*
usos terapéuticos, 76-77, 85*f*, 208*f*, 341, 552
EpiPen. *Véase* Epinefrina
Epirrubicina, 481*f*, 494-495
EPIVIR. *Véase* Lamivudina
Eplerenona, 194*f*, 277*f*, **286**-**287**, 331*f*
insuficiencia cardíaca, **205**
mecanismo de acción, 337
tratamiento antihipertensivo con, 227*f*, 232, 337
EPOGEN. *Véase* Eritropoyetina
Eprosartán, hipertensión, 227*f*
Eprosartán + hidroclorotiazida, 241*f*

Epstein-Barr, virus de (EBV), fármacos utilizados en el tratamiento, 466
Eptifibatida, 243*f*, **249**, 249*f*
EPZICOM. *Véase* Lamivudina + abacavir
EQUETRO. *Véase* Carbamazepina
Equilina, 317
Equinocandinas, 429, 429*f*, **436**
Equinococosis, 459*f*
ERBITUX. *Véase* Cetuximab
Eréctil, disfunción (ED), 89
    antidepresivos tricíclicos relacionados, 157
    definición, 363
    fármacos antipsicóticos y, 167
    fármacos utilizados en el tratamiento, **363-365**, 363*f*, 528-529
        modificaciones de la dosis o el uso prudente con inhibidores de la proteasa, 477*f*
Ergosterol, 429-430, 432-433, 433*f*, 434, 437, 438*f*
Ergotamina, 556
    contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
Eritema
    multiforme, inducido por tiabendazol, 456
    nodoso leproso, 427
Eritromicina, 395*f*, 401
    absorción, 403, 403*f*
    administración, 403
    contraindicaciones, 403-404
    distribución, 403
    efectos adversos, 271, 403
    eliminación, 373, 403
    embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
    espectro antibacteriano, 401
    excreción, 402*f*, 403, 403*f*
    farmacocinética, 402*f*
    ictericia colestática por, 403
    inhibidor del citocromo P450, 16
    interacciones medicamentosas, 145, 309, 365, 404
    mecanismo de acción, 28-29, 401, 401*f*
    ototoxicidad, 403
    prolongación del intervalo QT inducida por, 211
    resistencia a, 402
    toxicidad con digoxina, 203*f*
    usos terapéuticos, 402*f*
Eritropoyetina, 243*f*, **263**
Erosiva, esofagitis, fármacos utilizados en el tratamiento, 355
ERTACZO. *Véase* Sertaconazol
Ertapenem, 381*f*, 389-390
ERV. *Véase* Vancomicina, *Enterococcus faecium* resistente a (ERV)
Escalofríos, anfotericina B relacionada con, 431
Escamosas, carcinoma de células (SCC), 495
Escherichia coli
    fármacos utilizados en el tratamiento, 383*f*, 387, 387*f*, 389*f*, 410, 411*f*, 417*f*
    infección del tracto urinario, fármacos utilizados en el tratamiento, 418-419
    resistencia a antimicrobianos, 383
Escitalopram, **151-154**, 151*f*
    agente ansiolítico, 116, 116*f*
    efectos adversos, 159*f*
Esclerosis múltiple (EM)
    curso clínico, 109
    fármacos utilizados en el tratamiento, 100*f*, 109-110, 293, 464, 464*f*, 490
Escopolamina, 59*f*-60*f*, **62**, 62*f*-63*f*, 164, 164*f*, 358, 552
    administración transdérmica, 4
Escualeno epoxidasa, inhibidores, 437-438, 438*f*

Esencial, temblor, tratamiento, 190
ESKALITH. *Véase* Litio
Esmolol, 87*f*, **94**-**95**, 207*f*
especificidad del receptor, 97*f*
tratamiento antiarrítmico con, 214
usos terapéuticos, 96*f*-97*f*
vida media de eliminación, 90*f*
Esomeprazol, **354**-**355**
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
usos terapéuticos, 531
Espasticidad, diazepam para, 113
Espectinomicina, 383*f*
Espironolactona, 194*f*, 277*f*-278*f*, **286**-**287**, 331*f*
efectos adversos, **205**, 287, 337
insuficiencia cardíaca, 205, 286
mecanismo de acción, 286, 337
terapia antihipertensiva con, 227*f*, 232
usos terapéuticos, 280, 283, 286, 333, 337
Espiroquetas, fármacos utilizados en el tratamiento, 382, 383*f*, 402*f*
Esporotricosis, 434
Esquistosomas, 456*f*
Esquistosomiasis, 458, 458*f*
Esquizofrenia, 161
antipsicótico para tratamiento farmacológico, 163-164, 167, 167*f*
síntomas
negativos, 163-164
positivos, 163-164
tasa de recaídas, 167, 167*f*
Estacionario, estado
definición, 19, 19*f*
dosis de mantenimiento y, 22
Estado
asmático, 341, 343
epiléptico, 112, 182*f*, 183, 184
Estado de equilibrio de concentración plasmática de fármacos
con infusión intravenosa continua
fármacos y velocidad de infusión, 20-21, 20*f*
enfoque exponencial, 20, 20*f*
velocidad de infusión, 19-20, 20*f*
tiempo necesario para alcanzar, 20-21, 20*f*
con régimen de dosis fija/tiempo fijo, 21-22, 21*f*
efecto de frecuencia de dosificación, 21
múltiples administraciones orales, 22, 22*f*
múltiples inyecciones intravenosas, 21, 21*f*
Estafilococos
productoras de penicilinasa, fármacos utilizados en el tratamiento, 383
resistencia a fármacos, 402
Estatinas, 265*f*. *Véase también* 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), inhibidores de la reductasa
contraindicaciones, 392-393
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
interacciones medicamentosas, 392-393, 435, 437*f*
terapia de combinación, 274, 274*f*
usos terapéuticos, 275*f*
Estavudina (d4T), 461*f*, **471**-**472**
Estazolam, 111*f*, 114*f*
Esterasas, 378
Esteroide, hormona(s). *Véase también* Andrógeno(s); Corticoesteroides; Estrógeno(s)
acciones, 501, 502*f*
anabólico, 327
androgénico, 327

antagonista, terapia contra el cáncer, 482*f*
esclerosis múltiple, 109
mecanismo de acción, 28, 318, 318*f*
receptores, 26*f*, 318, 318*f*, 501, 502*f*
terapia contra el cáncer, 482*f*, **501**-**505**
Estibogluconato, 450
Estomatitis inducida por cotrimoxazol, 418
Estradiol, 317, 317*f*
administración transdérmica, 319
ciclo menstrual, 322*f*
farmacocinética, 319
síntesis, 327
Estrecha, unión(es), 10, 11*f*, 371, 371*f*
Estreñimiento
fármacos utilizados en el tratamiento, 351, **360**-**361**, 360*f*, 529
inducida por opioides, 171
Estreptococos, 398
anaeróbicos, 387*f*
grupo A, 389*f*, 391*f*
grupo B, 389*f*, 391*f*
grupo C, 389*f*, 391*f*
resistente a la, 407, 407*f*
Estreptomicina, 395*f*, 399, 399*f*, 401
tuberculosis, 422, 422*f*, 426
Estreptocinasa, 243*f*
antigenicidad, 258, 258*f*
efectos adversos, 259
especificidad de fibrina, 258, 258*f*
farmacocinética, 259
hipersensibilidad a, 260
mecanismo de acción, 257, 257*f*, 259, 259*f*
usos terapéuticos, 259
vida media, 258, 258*f*
Estreptozocina, 357*f*, 481*f*, 498
Estrés
resistencia a, glucocorticoides y, 332
úlceras de, fármacos usados en el tratamiento, 353, 355
Estriol, 317, 317*f*
Estrógeno(s), **317**-**320**, 317*f*, 482*f*
administración, 320
antagonista. *Véase* Antiestrógenos
anticoncepción de emergencia, 325
anticonceptivos
mecanismo de acción, 325
orales, 323-324
conjugado, 317
derivados de plantas, 317
efectos adversos, 320, 320*f*
elemento de respuesta, 318, 318*f*
farmacocinética, 319-320
mecanismo de acción, 318
metabolismo, 320
naturalmente, farmacocinética, 319
parche anticonceptivo transdérmico, 324
producción, inhibición por inhibidores de aromatasa, 503
+ progestágeno, usos terapéuticos, 319
secreción, 504
síntesis extrarrenal, inhibición por inhibidores de aromatasa, 503
sintético, 317, 319-320
terapia

contra el cáncer, 504
hormonal posmenopáusica, 317, 319*f*
usos terapéuticos, 318-319
Estrógeno, receptores de, 318, 318*f*
α-, 318
β-, 318
Estrona, 317, 317*f*
Estrongiloidiasis, 457*f*
Eszopiclona, 111*f*, **119**, 119*f*, 121*f*
Etacrínico, ácido, 277*f*-278*f*, **284-285**
Etambutol, 421*f*, **425-426**, 426*f*-425*f*
tuberculosis, 422, 422*f*
Etanercept, 526*f*
artritis reumatoide, 539, 541, **542**
con metotrexato, 542, 542*f*
Etanol, 111*f*. *Véase también* Alcohol
abuso, y anestesia, 134, 137
barbitúricos y, efectos sinérgicos, 118
dependencia, fármacos para, 120-121
interacciones medicamentosas, 120, 157*f*, 354
intoxicación, y anestesia, 137
metabolismo, 14, 14*f*, 120, 120*f*
oxidación, 16
potencial para la dependencia de, 124*f*
propiedades sedantes, 120
Éter, 136
Etidronato, 363*f*, **365-366**, 366*f*
Etilendiaminotetraacético, ácido (EDTA), 251
Etilenglicol, 561, 561*f*
toxicidad, antídoto, 565*f*
Etileno de cocaína, 127
Etílico, alcohol. *Véase* Etanol
Etinilestradiol, 317, 317*f*
anillo vaginal, 324
anticoncepción de emergencia, 325
anticonceptivos orales, 324
farmacocinética, 319-320
parche anticonceptivo transdérmico, 324
terapia contra el cáncer, 504
Etionamida, 421*f*
tuberculosis, 422, 426-427, 426*f*
Etodolac, 525*f*, **535**
Etomidato, 133*f*
efectos adversos, 146
inducción de anestesia, **146**
Etonorgestrel
administración subcutánea, 3
anillo vaginal, 324
implante subdérmico, 325
Etopósido (VP-16), 482*f*, 5**9**
emético potencial, 357*f*
mecanismo de acción, 508-509, 509*f*
potencial mielosupresor, 485*f*
Etosuximida, 184, 185, **186**, 191*f*
fármaco antiepiléptico, 181*f*
Etravirina, 462*f*, **474-475**
EULEXIN. *Véase* Flutamida
Everolimus, 513*f*, **517-518**
EVISTA. *Véase* Raloxifeno
EVOXAC. *Véase* Cevimelina

Ewing, sarcoma de, fármacos utilizados en el tratamiento, 499
Excipiente(s), 9
Excitatorios, potenciales postsinápticos (PPSE), 100
EXELDERM. *Véase* Sulconazol
EXELON. *Véase* Rivastigmina
Exemestano, 482*f*, **504**
Exenatida, 301*f*, **312-313**, 314*f*
Ex-Lax. *Véase* Senna
Exocitosis, 6-7
Éxtasis (droga). *Véase* Metilendioximetanfetamina (MDMA)
Extavia. *Véase* Interferón β1b
Extendido, ß-lactamasas de espectro (BLEE)
susceptibilidad a aztreonam, 390
susceptibilidad a cefalosporina, 388
Extracelular, líquido (ECF), distribución de fármacos en, 12, 12*f*
Extrapiramidales, síntomas (EPS), con antipsicóticos, 162-166
anticolinérgicos para, 166
Ezetimiba, 265*f*, **274**
+ simvastatina, 274
terapia de combinación, 274
usos terapéuticos, 275*f*

F

Facilitada, difusión, 6, 6*f*
Factor II, 250
Factor IIa. *Véase* Trombina
Factor VII, 250, 250*f*
Factor VIII, 243
Factor Xa, 250, 250*f*, 255
heparina mediada por inactivación de, 252, 252*f*
Factor XII, 250, 250*f*
FACTREL. *Véase* Gonadorelina
Falciformes, células, enfermedad de (anemia drepanocítica), 243, 243*f*, **263**
Famciclovir, 461*f*, **468**, 468*f*-469*f*
FAME. *Véase* Enfermedad, fármacos antirreumáticos modificadores de la (FAME)
Familiar, poliposis adenomatosa (PAF), celecoxib para, 536
Famotidina, **352-354**, 554
agente preanestésico, 134
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
usos terapéuticos, 531
Famvir. *Véase* Famciclovir
FANAPT. *Véase* Iloperidona
fAPV. *Véase* Fosamprenavir (fAPV)
FARESTON. *Véase* Toremifeno
Farmacocinética, 1, 1*f*
Farmacodinamia, definición, 1, 25
Fármacos-receptor, complejo, 25-26, 25*f*
Fasciculaciones, 66-67
Fase de distribución, 10, 10*f*
Fase I del metabolismo, 14-16, 14*f*, 18
que no impliquen citocromo P450, 16
Fase II del metabolismo, 14*f*, 16-18
5-FC. *Véase* Flucitosina (5-FC)
5-FdUMP. *Véase* 5-flurodeoxiuridina, monofosfato
Febuxostat, 526*f*, **547**
Felbamato, 184, 185, **186**, 191*f*
como antiepiléptico, 181*f*
Felbatol. *Véase* Felbamato
Feldene. *Véase* Piroxicam
Felodipina, 237, 237*f*

angina, 219*f*
hipertensión, 227*f*
Femara. *Véase* Letrozol
Fenamatos, 525*f*, **535**, 537*f*
Fenciclidina (PCP, polvo de ángel), 123-124*f*, **132**
Fenelzina, 104, 104*f*, 151*f*, **157-159**, 159*f*
Fenilbutazona, interacciones medicamentosas, 257*f*, 309*f*
Fenilefrina, 69*f*, **81**
acciones, 60
estructura, 74*f*
mecanismo de acción, 32, 75, 75*f*
propiedades, 74
receptor de especificidad, 72, 85*f*
rinitis alérgica, 348-349
usos terapéuticos, 62, 85*f*, 140
Fenitoína, 185, **187-188**
efectos adversos, 191*f*
fármaco antiepiléptico, 181*f*
farmacocinética, 187, 187*f*
hiperplasia gingival con, 188, 188*f*
interacciones medicamentosas, 93, 130, 187, 189, 249, 354, 354*f*, 355, 405, 405*f*, 418, 423, 423*f*, 434, 434*f*, 458, 476, 500, 534, 534*f*
mecanismo de acción, 191*f*
metabolismo de hormonas tiroideas, 298, 298*f*
metabolismo, 14, 14*f*
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
teratogenicidad, 189*f*
usos terapéuticos, 184
Fenobarbital, 111*f*, 117-119, 117*f*, 185. *Véase también* Barbitúricos
eliminación renal, 18
fármaco antiepiléptico, 181*f*, **187**
inducción del citocromo P450 y, 16
interacciones medicamentosas, 130, 274, 443, 500
metabolismo de hormonas tiroideas, 298, 298*f*
relación de dosis letal a dosis eficaz, 112*f*
ventajas y desventajas, 121*f*
Fenofibrato, 265*f*, **272-273**, 275*f*
Fenoldapam, 69*f*
emergencia hipertensiva, 465-466, 465*f*
Fenoldopam, **80**
Fenoprofeno, 525*f*, **534-535**, 537*f*
Fenotiazinas, 358, 358*f*
interacciones medicamentosas, 173, 173*f*
síntomas parkinsonianos por, 102
sobredosis, 55
Fenoxibenzamina, **87-88**, 87*f*-88*f*, 90
inversión de epinefrina, 88, 88*f*
Fentanilo, 169*f*, **175**
administración transmucosa, 175, 175*f*
agente preanestésico, 134
analgesia quirúrgica, 135
anestesia, 145
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476, 476*f*
dosificación y administración, 175
efectos analgésicos, 171*f*
farmacocinética, 172, 173*f*
interacciones medicamentosas, 476
usos terapéuticos, 175
ventajas y desventajas, 147*f*
Fentermina, 363*f*, **367**

Fentolamina, 87*f*, **88-89**, 90
hipertensión inducida por tiramina, 158
usos terapéuticos, 78, 568
FENTORA. *Véase* Fentanilo
Feocromocitoma, 88, 96
Ferritina, 261
Ferropénica, anemia, 243, 262
Ferroso, sulfato, 262
Fesoterodina, 59*f*, 63, 63*f*
Fexofenadina, 549*f*, 552*f*
farmacocinética, 553
potencial sedante relativo, 552, 553*f*
rinitis alérgica, 348
FH_2. *Véase* Dihidrofolato
FH_4. *Véase* Tetrahidrofólico, ácido
Fiberall. *Véase Psyllium*
Fibratos, 265*f*, **272-273**, 275*f*
Fíbrico, ácido, derivados, 268, **272-273**
Fibrina, 245*f*, 246, 250, 250*f*
coágulo de, formación, 250, 250*f*
Fibrinógeno, 245*f*, 246, 246*f*, 250, 250*f*
Fibrinolisina. *Véase* Plasmina
Fibrinólisis, 245*f*, 246
control, fármacos utilizados, 261
Fiebre, 530
relacionada con anfotericina B, 431
Filarias, 456*f*
Filariasis, 456, 457*f*
Filgrastim, 486, 501
Finasterida, 89-90, 89*f*, 318*f*, 329, 329*f*
Fingolimod, 100*f*
esclerosis múltiple, 109
Fisostigmina, 47*f*, **55**, 55*f*, 57*f*, 62, 565*f*
antídoto, 61
interacciones medicamentosas, 66
toxicidad, 57
Fitonadiona (vitamina K_1). *Véase* Vitamina K_1 (fitonadiona)
FK506. *Véase* Tacrolimus
FK-proteínas de unión (FKBP), 515*f*, 516-518
FLAGYL. *Véase* Metronidazol
Flebótomo y leishmaniasis, 452
Flecainida, 207*f*, **213-214**, 214*f*
FLECTOR. *Véase* Diclofenaco
FLOMAX. *Véase* Tamsulosina
FLORINEF. *Véase* Fludrocortisona
FLOTA. *Véase* Glicerina, supositorios
FLOXIN. *Véase* Ofloxacina
Floxuridina, 481*f*, **492**
Flucitosina (5-FC), 429*f*, **432**, 432*f*
y anfotericina B, terapia combinada con, 429, 432, 432*f*
Fluconazol, 429*f*, **434**, 436*f*
interacciones medicamentosas, 211, 309, 437*f*, 537
teratogenicidad, 434
Fludara. *Véase* Fludarabina
Fludarabina, **490**
Fludrocortisona, 331*f*, 333, 334*f*
Flufenazina, 161*f*, 163*f*, 166, 167*f*
Flufenazina, decanoato de, 165
Flujo sanguíneo

absorción del fármaco, 8
distribución de fármacos, 10
FLUMADINE. *Véase* Rimantadina
Flumazenil, 111*f*, **116**, 565*f*
Flunisolida
administración, 335*f*
inhaladores de dosis medidas, eliminación, 341
intranasal, para rinitis alérgica, 349
Fluoroquinolonas, 375, 375*f*, **409-413**
absorción, 412
contraindicaciones, 413
cuarta generación, 409*f*, 410, 411*f*
distribución, 412
efectos adversos, 413, 413*f*
gastrointestinales, 413, 413*f*
eliminación, 412, 412*f*
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
espectro antimicrobiano, 409-410, 411*f*
farmacocinética, 412, 412*f*
fototoxicidad, 413, 413*f*
interacciones medicamentosas, 413, 413*f*
mecanismo de acción, 409
plasma, proteína de unión por, 412
primera generación, 409*f*, 410, 411*f*
problemas por tejido conectivo, 413
resistencia a, 377*f*, 409, 412
segunda generación, 409*f*, 410, 411*f*
SNC, efectos, 413, 413*f*
tercera generación, 409*f*, 410, 411*f*
tuberculosis, 421*f*, 422, 427
5-fluorouracilo (5-FU), 481*f*, **491-492**, 491*f*
formación microbiana, desde flucitosina, 432
mecanismo de acción, 482*f*, 490*f*, 491
potencial
emético, 357*f*
mielosupresor, 485*f*
FLUOTHANE. *Véase* Halotano
Fluoxetina, **151-154**, 151*f*-152*f*
efectos adversos, 159*f*
interacciones medicamentosas, 93
Fluoximesterona, 317*f*, 328, 328*f*
Flurazepam, 111*f*, 114, 114*f*, 121*f*
interrupción, y mejoría del sueño, 115*f*
Flurbiprofeno, 525*f*, **535**, 537*f*
5-fluorodeoxiuridina, monofosfato, 490*f*, 491
Flushing, inducido por niacina, 272
Flutamida, 318*f*, 329, 482*f*, 504*f*, **505**
Fluticasona
administración, 335*f*
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
intranasal, para rinitis alérgica, 349
Fluticasona, propionato de, inhalación por vía oral, 4
Fluvastatina, 265*f*, 269-270, 270*f*
interacciones medicamentosas, 249, 274, 537
Fluvoxamina, **151-154**, 151*f*, 159*f*
Fobia(s), 158
FOCALIN. *Véase* Dexmetilfenidato
Folacina-800. *Véase* Fólico, ácido
Folato
reducción, inhibidores, 409*f*

síntesis, inhibidores, 409*f*
síntesis y reducción, inhibidores, combinación, 409*f*
Folato, antagonistas de, 409*f*, 413-414
Fólico, ácido, 243*f*, 414, 486
deficiencia, 262, 262*f*, 417
Foliculoestimulante, hormona (FSH), 295, 504
acciones, 292*f*, 327
anticonceptivos hormonales y, 325
ciclo menstrual, 322*f*
liberación, 294, 294*f*
Folínico, ácido, 262, 417-418. *Véase también* Leucovorina
Folitropina
alfa, 291*f*, 295
beta, 291*f*, 295
FOLLISTIM. *Véase* Folitropina, beta
Fomepizol, 561, 561*f*, 565*f*, 566
Fomivirsen, 461*f*, 466, **467**
Fondaparinux, 243*f*, **255**
Fonofobia, con migraña, 554-555
Food and Drug Administration (FDA), categorías de antimicrobianos y riesgo para el feto, 373, 373*f*
FORADIL AEROLIZER. *Véase* Formoterol
FORANE. *Véase* Isoflurano
Formaldehído, formación de metenamina, 419, 419*f*
Fórmico, ácido, 561, 561*f*, 566
5-formiltetrahidrofólico, ácido. *Véase* Leucovorina
Formoterol, 69*f*, **82**, 85*f*, 342
Formulación, biodisponibilidad de fármaco(s), 9
FORSTEO. *Véase* Teriparatida
FORTAMET. *Véase* Metformina
FORTAZ. *Véase* Ceftazidima
FORTICAL. *Véase* Calcitonina
FOSAMAX. *Véase* Alendronato
Fosamprenavir (fAPV), 462*f*, **477**, 478*f*
Foscarnet, 461*f*, 466, **467**-**468**, 468*f*-469*f*
Fosfatidilinositol (PI), ciclo, 70, 72, 73 *f*
Fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), litio y, 159
Fosfato, comprimidos de. *Véase* Primaquina Fosfenitoína, 184, **188**
Fosfodiesterasa (PDE), 244
en erección del pene, 363, 364*f*
inhibidores, 244, 250
efectos
adversos, 364
cardiacos, 204*f*
farmacocinética, 363-364, 365*f*
interacciones
entre alimentos con, 363-364, 365*f*
medicamentosas con, 222, 364-365
usos terapéuticos, 363
isoenzimas de, 363
Fosfofructocinasa, 452
FOSFOLINA YODURO. *Véase* Ecotiofato
Fosfolipasa C (PLC), 27, 45, 45*f*, 50, 72, 527
Fosinopril, 193*f*
farmacocinética, 199
hipertensión, 227*f*
Fosinopril + hidroclorotiazida, 241*f*
Fospropofol, **144**
Fotofobia, con migraña, 554-555
Fototoxicidad, fluoroquinolonas y, 413
FRAGMIN. *Véase* Dalteparina

Francisella tularensis, fármacos usados en el tratamiento, 399*f*
FROVA. *Véase* Frovatriptán
Frovatriptán, 549*f*, 556
FSH. *Véase* Foliculoestimulante, hormona (FSH)
5-FU. *Véase* 5-fluorouracilo (5-FU)
FUDR. *Véase* Floxuridina
Fumar. *Véase también* Nicotina
benceno en la exposición, 561
cadmio en la exposición, 564
dejar de, 125
enfermedad pulmonar obstructiva crónica y, 347
Funcional, capacidad residual (CRF), 137
FUNGOIDE. *Véase* Miconazol
Furosemida, 277*f*, **284**-**285**
hiperuricemia por, 278
insuficiencia cardíaca, 193*f*
sitio de acción, 278*f*
terapia antihipertensiva con, 227*f*, 232
Fusarium spp., 435
Fusobacterium spp., 389*f*
Fuzeon. *Véase* Enfuvirtida

G

G, proteína(s), 27, 27*f*
- G_i, 50
- G_q, 45, 45*f*, 50
- G_s, 27, 27*f*, 45, 45*f*
- receptores acoplados a, 26-27, 26*f*, 27*f*, 29, 45, 45*f*

GABA. *Véase* γ-aminobutírico, ácido (GABA)
Gabapentina, 185, **186**
- anticonvulsivos, usos terapéuticos, 184
- antiepiléptico, 181*f*
- efectos adversos, 191*f*
- mecanismo de acción, 191*f*

Gabitril. *Véase* Tiagabina
Galactorrea, fármacos antipsicóticos y, 167
Galantamina, 47*f*, 56, 99*f*
- acciones, 57*f*
- enfermedad de Alzheimer, 108
- interacciones medicamentosas, 554
- mecanismo de acción, 108

Ganciclovir, 461*f*, **468**, 469*f*
Ganglio (pl., los ganglios), 38-39, 43*f*
Ganglionares, bloqueadores, 59, 59*f*, **63-64**, 63*f*
- sitios de acción, 60*f*

Gantrisin. *Véase* Sulfisoxazol
GARAMYCIN. *Véase* Gentamicina
Gardnerella vaginalis, 389*f*
Gas de la risa. *Véase* Nitroso, óxido
Gases tóxicos, 564-565
Gasto cardíaco
- anestésicos inhalados y, 138, 142*f*
- anestésicos por vía intravenosa, 144
- bloqueadores beta y, 91
- epinefrina y, 75-76
- regulación, 91
  - α-adrenérgicos y antagonistas, 88
  - isoproterenol y, 79, 79*f*-80*f*

Gástrico
- ácido, secreción
  - enfermedad de úlcera péptica, 351
  - fisiología, 352, 353*f*
  - histamina y, 551
  - regulación, **352-354**
- vaciado, fármacos que afectan, 8

Gastrina y secreción de ácido gástrico, 352, 353*f*
Gastrointestinal, sistema
- envenenamiento por plomo y, 563*f*
- fluoroquinolonas y, 413

Gastrointestinales
- fármacos, **351-357**
- infecciones, fármacos utilizados en el tratamiento, 411*f*, 417*f*
- tumores estromales (GIST), fármacos utilizados en el tratamiento, 509

Gaulteria, aceite de. *Véase* Metilo, salicilato de
Gefitinib, 482*f*, **510**
GELNIQUE. *Véase* Oxibutinina
Gemcitabina, 481*f*, **493**, 493*f*
Gemfibrozilo, 265*f*, **272-273**, 309
Gemtuzumab ozogamycin, 505
GEMZAR. *Véase* Gemcitabina
General, anestesia

etapas, 135
inducción, 135
mantenimiento, 135
recuperación, 135
Generales, anestésicos, 133
inhalado, 133*f*
intravenoso, 133*f*
mecanismo de acción, 139
GENERLAC. *Véase* Lactulosa
Genéticos, polimorfismos, en citocromo P450, isoenzimas, 15
Gentamicina, 395*f*
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
interacciones medicamentosas, 66
usos terapéuticos, 399, 399*f*
GEOCILLIN. *Véase* Indanilo carbenicilina
GEODON. *Véase* Ziprasidona
GERMANIN. *Véase* Suramina
GH. *Véase* Hormona del crecimiento (GH)
GHB. *Véase* γ-hidroxibutírico, ácido
GHRH. *Véase* Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)
Giardia lamblia, 442, 453, 453*f*
Giardiasis, 441, 441*f*, 443, **453**
GILENYA. *Véase* Fingolimod
Ginecomastia, antipsicóticos y, 167
Gingival, hiperplasia, inducida por fenitoína, 188, 188*f*
Glatiramer, 100*f*
esclerosis múltiple, 110
Glaucoma, 54-56, 62
bloqueadores beta, 90, 94, 94*f* y 97*f*-96*f*
fármacos
contraindicados, 130
utilizados en el tratamiento, 93-94, 94*f*-96*f*, 288
Gleevec. *Véase* Imatinib
Gliburida, 301*f*, **307**-**308**, 308*f*, 314*f*
diabetes gestacional, 302
Glicerina, supositorios, 360*f*, 361
Glicerol fosfato deshidrogenasa, 451
Glicilciclinas, 395*f*, **398**-**399**
Glicina, 100
receptores, anestésicos inhalados y, 139
Glicólico, ácido, 561
Glicopirrolato como agente preanestésico, 134
Glicosilada, hemoglobina, 302
Glimepirida, 301*f*, **307**-**308**, 308*f*, 314*f*
Glinidas, **308**-**309**, 314*f*
Glioma(s), fármacos utilizados en el tratamiento, 509
Glioxílico, ácido, 561
Glipizida, 301*f*, **307**-**308**, 308*f*, 314*f*
Glitazonas, **310**-**311**, 314*f*
Glomerular, filtración, 17, 17*f*
Glositis, inducida por cotrimoxazol, 418
Glucagon, síntesis, 301
Glucocorticoide(s), **332**-**333**
absorción, 335
acción
corta, 334*f*
intermedia, 334*f*
prolongada, 334*f*
acciones, 331-332
administración, 335, 335*f*

intraarticular, para gota, 545
artritis reumatoide, 541
asma, 335
efecto de retención de sodio, 333, 334*f*
efectos
adversos, 335
antiinflamatorios, 332-335, 334*f*, 552
endocrinos, 332
gastrointestinales, 333
musculoesqueléticos, 333
renales, 333
en SNC, 333
farmacocinética, 335-336
inhalado
acciones en los pulmones, 342-343
administración, 343
asma, 342-344, 346*f*
efectos adversos, 343-344
farmacocinética de, 342*f*
«Step Down», terapia con, 342, 346*f*
«Step Up», terapia con, 342
insuficiencia, 332
metabolismo, 335
intermediario, 332
niveles de células sanguíneas del plasma, 332
reacciones alérgicas, 335
receptor(es), 331
regulación de genes por, 331-332, 333*f*
resistencia a la tensión, 332
rinitis alérgica, 335
secreción de la hormona tiroidea, 298
síntesis, 331, 332*f*
sintético, 333, 334*f*
tópicos, efectos adversos, 335
usos terapéuticos, 299, 333-335
Gluconeogénesis, glucocorticoides y, 332
GLUCOPHAGE. *Véase* Metformina
Glucoproteína (GP) IIb/IIIa, receptor(es), 244*f*-245*f*, 246, 246*f*, 247, 247*f*
bloqueadores, **249**, 249*f*
Glucosa. *Véase también* Hiperglucemia; Hipoglucemia
estrecho control, en diabetes, 306, 307*f*
intolerancia a, terapia de ciclosporina, 515
metabolismo
antipsicóticos y, 167
bloqueadores beta y, 91, 93, 95
secreción de insulina y, 302, 302*f*, 303-304
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), deficiencia, 415, 418-419, 446, 446*f*, 450
Glucosidasa α, inhibidores, **311**, 314*f*
GLUCOTROL. *Véase* Glipizida
Glucurónico, ácido, 17
Glucuronidación, 17
Glutamato, receptores de, barbitúricos y, 117
Glutatión, peroxidasa, 451, 451*f*
Glutetimida, interacciones medicamentosas, 257*f*
GLYNASE PRESTAB. *Véase* Gliburida
GLYSET. *Véase* Miglitol
GnRH. *Véase* Gonadotropina, hormona libera-dora de (GnRH)
Golimumab, 526*f*
artritis reumatoide, 539, 541, **543**
GOLYTELY. *Véase* Polietileno glicol (PEG)

Gonadales, hormonas, 317
Gonadorelina, 291*f*, **294-295**
Gonadotropina, hormona liberadora de (GnRH), 292*f*, **294-295**
acciones, 326-327
agonista(s), terapia contra el cáncer, 504
secreción, 504
Gonadotropina(s), **295**
GONAL-*F*. *Véase* Folitropina, alfa
Gonorrea, fármacos usados en el tratamiento, 383*f*, 387*f*-389*f*, 402*f*, 410
Goserelina, 291*f*, 294, 294*f*, 482*f*
mecanismo de acción, 504, 504*f*
terapia contra el cáncer, **504**
Gota
aguda, fármacos utilizados en el tratamiento, 545
antimicobacterianos y, 425, 425*f*, 426
crónica, fármacos utilizados en el tratamiento, 545-546
fármacos utilizados en el tratamiento, 526*f*, 531, 535, **545-547**
fisiopatología, 545
Gram, tinción de, 369
Gramnegativos, organismos, fármacos utilizados en el tratamiento, 382-383, 383*f*, 387, 387*f*, 389, 389*f*, 398-399, 399*f*, 402*f*, 407, 407*f*, 410, 411*f*, 417*f*
Grampositivos, organismos
fármacos utilizados en el tratamiento, 382-383, 387, 383*f*, 387*f*, 389, 389*f*, 391, 391*f*, 393, 399*f*, 402*f*, 407, 407*f*, 410-412, 411*f*, 417*f*
resistentes a, fármacos utilizados para el tratamiento, 392
Granisetrón, 351, 358-359, 358*f*
Grano de alcohol. *Véase* Etanol
Granulocitopenia, inducida por sulfonamidas, 415
Granulocitos, factor estimulante de colonias (G-CSF). *Véase* Filgrastim
Grasa corporal, redistribución, proteasa inhibi-dora relacionada, 475-476, 476*f*
Graves, enfermedad de, 298, 299*f*
Grepafloxacina, arritmias causadas por, 211
GRIFULVIN V. *Véase* Griseofulvina
Griseofulvina, 429*f*, **438-439**
interacciones medicamentosas, 257*f*
mecanismo de acción, 439, 439*f*
GRIS-PEG. *Véase* Griseofulvina
Guanetidina, 70, 71, 87*f*, **96**
Guanosina
cíclico, monofosfato de (cGMP)
erección del pene, 363, 364*f*
inhibidores de la fosfodiesterasa y, 363, 364*f*
relajación del músculo liso, 220*f*, 221
difosfato (GDP), 27, 27*f*
trifosfato (GTP), 27, 27*f*

H

H_1, antihistamínicos. *Véase* Histamina (H_1), antagonistas
H_1, bloqueadores de receptores. *Véase* Histamina (H_1), antagonistas
H_2, bloqueadores de receptores. *Véase* Histamina (H_2), antagonistas
HAART. *Véase* Altamente activa, terapia antirretrovírica (HAART)
Haemophilus influenzae, 383*f*, 387, 387*f*, 389*f*, 402, 402*f*, 410, 411*f*, 417*f*, 424
meningitis en la infancia por, 388
resistencia a antimicrobianos, 383
HALCION. *Véase* Triazolam
HALDOL. *Véase* Haloperidol
Halofantrina, interacciones medicamentosas, 437*f*
Halogenados, anestésicos hidrocarburos, 133. *Véase también* Anestésico(s), inhalado (inhalación)
acciones, 136

características, 142*f*
efectos cardíacos, 140
hepatotoxicidad, 140
hipertermia maligna y, 140-141
interacciones medicamentosas, 66
metabolitos, 134
opiáceos y, combinación de, 145
Haloperidol, 161*f*, 358*f*
administración intramuscular, 3
afinidad por receptores de, 161-162, 163*f*
bloqueo de acción alucinante de LSD, 131
efectos adversos, 166
esquizofrenia, tasa de recaída con, 167, 167*f*
estabilizador del ánimo, 159
interacciones medicamentosas, 321
prolongación del intervalo QT inducida por, 211
propiedades antieméticas, 164*f*, 359
síntomas parkinsonianos por, 102
sobredosis de anfetaminas, 129
trastorno de Tourette, 165
trastornos del movimiento y, 161-162
usos terapéuticos, 167*f*
Haloperidol, decanoato de, 165
Halotano, 133*f*, 138*f*, **139-141**, 139*f*, 142*f*
concentración alveolar mínima (MAC), 137*f*
efectos adversos, 140-141. *Véase también* Maligna, hipertermia
efectos cardiovasculares, 133, 140
inducción de la anestesia, 135
interacciones medicamentosas, 66-67, 133
lavado de, 139
solubilidad en sangre, 138
ventajas y desventajas, 147*f*
Hansen, enfermedad de. *Véase* Lepra
Hantavirus, fármacos usados en el tratamiento, 469*f*
Hashimoto, tiroiditis de, 297
HbA_{1c}. *Véase* Glucosilada, hemoglobina
HBPM. *Véase* Heparina, bajo peso molecular
hCG. *Véase* Humana, gonadotropina coriónica (hCG)
HCT LOPRESSOR. *Véase* Metoprolol + hidroclorotiazida
HCTZ. *Véase* Hidroclorotiazida (HCTZ)
Heces, ablandadores, 360*f*, 361
Helicobacter pylori, 352*f*
detección, 351, 352*f*
enfermedad de úlcera péptica y, 351
erradicación, 351-352, 355
fármacos utilizados en el tratamiento, 351-352, 374, 374*f*, 402
terapia
cuádruple, 352
triple, 352
Helmintos. *Véase también* Cestodos; Nematodos; Trematodos
infecciones por, incidencia, 456*f*
Hematoencefálica, barrera, 10, **371-372**, 371*f*-372*f*
opiáceos y, 172
Hematológica, toxicidad(es), inducida por penicilina, 386
Hemicolinio, mecanismo de acción, 47, 49*f*
Hemo, grupo, biosíntesis, plomo y, 563, 563*f*
Hemofilia, 243, 260-261
Hemoglobina
afinidad de oxígeno, monóxido de carbono y, 564, 564*f*
glicosilada. *Véase* Glucosilada, hemoglobina Hemoglobina S (HbS), 263

Hemolítica, anemia
inducida por
cloranfenicol, 405
cotrimoxazol, 418
fenamato, 535
melarsoprol, 450
nitrofurantoína, 419
primaquina, 446, 446*f*
sulfonamida, 415
Hemolítico urémico, síndrome (SHU), inducido por, 435
Hemorrágica, síndrome de fiebre renal, fármacos usados en el tratamiento, 469*f*
Hemorrágicos, trastornos, 243
Hemostasia, 244*f*-245*f*
definición, 243
Hemozoína, 447, 447*f*
Hendidura de unión(es), 10, 11*f*, 12, 371
Heparina, 243*f*, **251**-**254**, 251*f*-253
administración parenteral, 2
agentes relacionados, mecanismos de acción, 251
bajo peso molecular, **251**-**254**, 252*f*-253*f*
distribuciones de peso molecular, 251, 251*f*
distribución, 12
distribuciones de peso molecular, 251, 251*f*
efectos adversos, 252*f*, 253-254, 253
interacciones medicamentosas, 431
no fraccionada, 251
osteoporosis y, 254
química antagonista, 34
reversión, **261**
toxicidad, antídoto, 565*f*
trombocitopenia inducida por (HIT), 254-255
usos terapéuticos, 251-253, 258, 252*f*
Hepáticas, infecciones víricas, fármacos utilizados en el tratamiento, 461*f*, **464**-**466**
Hepatitis
anestésicos halogenados por inhalación, 140
inducida por isoniazida, 423
ketoconazol inducida, 433-434
víricos, fármacos utilizados en el tratamiento, 461*f*, 464-466
Hepatitis A, 464
Hepatitis B
fármacos utilizados en el tratamiento, 464-466, 469*f*
pacientes infectados por VIH (SIDA), 464
prevalencia, 464, 464*f*
Hepatitis C
fármacos utilizados en el tratamiento, 463, 469*f*
prevalencia, 464, 464*f*
Hepatocelular, carcinoma (CHC), 464
HEPFLUSH-10. *Véase* Heparina
HEP-LOCK. *Véase* Heparina
HEPSERA. *Véase* Adefovir
HER2, proteína, 505
HERCEPTIN. *Véase* Trastuzumab
Heridas, cicatrización de, deterioro, sirolimus y, 517
Heroína, 169*f*, **175**
potencial para la dependencia, 124*f*
retiro, 174, 174*f*
reversión (antagonismo), naloxona y, 178, 178*f*
Herpes simple, virus del (VHS)
encefalitis, fármacos utilizados en el tratamiento, 466
fármacos utilizados en el tratamiento, 466, 468, 469*f*, 470

queratoconjuntivitis, fármacos usados en el tratamiento, 469, 469*f*, 470
resistente a aciclovir, fármacos usados en el tratamiento, 467, 469*f*
tipo 1, 466, 468, 469*f*, 470
tipo 2, 466, 468, 469*f*, 470
Herpes zoster. *Véase también* Varicela-zoster, virus (VZV)
resistente a aciclovir, fármacos usados en el tratamiento, 467
Herpesvirus, infección(es)
fármacos utilizados en el tratamiento, 461*f*, **466-470**
terapia con ciclosporina, 515
Heteroarilo, ácido acético, 535-536
Hexametonio, mecanismo de acción, 51
HGPRT. *Véase* Hipoxantina-guanina, fosforribosiltransferasa (HGPRT)
Hibridoma, tecnología, 519-520
Hidatídica, enfermedad, 459*f*, 460
Hidralazina, 194*f*, 232
dinitrato de isosorbida además, insuficiencia cardíaca, 200
efectos adversos, 239
hipertensión, 227*f*, 239
propiedades vasodilatadoras, 464
Hídrico, balance, regulación renal, 277-279, 278*f*
Hidrocarburos halogenados, efectos adversos, 560, 560*f*
Hidroclorotiazida (HCTZ), 232, 232*f*, 277*f*, 281
antihipertensivos, combinaciones, 241*f*
dosificación y administración, 232
hipertensión, 227*f*
hiperuricemia por, 278
insuficiencia cardíaca, 193*f*
Hidrocodona, 169*f*, 171*f*, **176**
Hidrocortisona, 331*f*
administración, 335*f*
duración de la acción, 334*f*
efecto antiinflamatorio, 334*f*
enfermedad de Addison, 333
insuficiencia de corteza suprarrenal secundaria o terciaria, 333
sodio de retención, efecto, 334*f*
usos terapéuticos, 503
Hidrofobicidad, distribución de fármacos, 11
Hidromorfona, 169*f*, **176**
5-hidroperoxieicosatetraenoico, ácido (5-HPETE), 526
γ-hidroxibutírico, ácido, 568
Hidroxicina, 111*f*, 549*f*, 552*f*
acción antiemética, 552
propiedades sedantes, 120, 552*f*, 553
ventajas y desventajas, 121*f*
Hidroxicloroquina, para artritis reumatoide, 539, **540**
11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, 502
Hidroxieicosatetraenoico, ácido(s) (HETE), 526-527
3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA), inhibidores de la reductasa, 265*f*, **268-271**, 271*f*-269*f*, 274*f*-275*f*. *Véase* también Estatinas
5-hidroxitriptamina (5-HT). *Véase* Serotonina
Hidroxiurea, 243*f*, **263**, 263*f*
Hierbas, suplementos de, contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476, 476*f*
Hierro, 243*f*, **261-262**
deficiencia, 261-262
interacciones medicamentosas, 412
Hígado
anestesia, 134
células endoteliales, estructura, 10, 11*f*
disfunción, y terapia antimicrobiana, 373
función, estatinas y, 271

metabolismo de primer paso en, 9, 9*f*
L-hiosciamina, 61-62
Hiperaldosteronismo, 333, 337
secundaria, 280, 286
Hiperbilirrubinemia
indinavir y, 477
quinupristina/dalfopristina y, 406
Hipercalcemia
carbonato de calcio, inducida, 357
digoxina, toxicidad, 203
diuréticos, 280
inducida por tiazidas, 283
malignidad, fármacos utilizados en el tratamiento, 365
Hipercalciuria, diuréticos para, 282-283
Hipercolesterolemia
factores de riesgo, 265
genética (familiar), 266*f*-267*f*
inducida por corticoesteroides, 523
opciones de tratamiento, 265-268
relacionada con inhibidor de la proteasa, 475
Hiperglucemia, 301
diabetes tipo 2, 303, 303*f*
epinefrina y, 76
inducida por tiazidas, 232, 283
a largo plazo con corticoesteroides, 337
Hiperinsulinemia, 301
Hiperlipidemia, 265
antipsicóticos, 167
everolimus, inducida, 518
factores de riesgo, 265
hipertensión, frecuencia de, 230*f*
inducida por tiazidas, 284
pautas de tratamiento para, 275*f*
sirolimus, inducida, 517
terapia de ciclosporina, 515
tipo I (familiar hiperquilomicronemia), 266*f*-267*f*
tipo II, fármacos utilizados en el tratamiento, 274
tipo IIA (hipercosterolemia familiar), 266*f*-267*f*, 273
tipo IIB (hiperlipidemia familiar combinada), 266*f*-267*f*, 273
tipo III (disbetalipoproteinemia familiar), 266*f*-267*f*, 272
tipo IV (hipertrigliceridemia familiar), 266*f*-267*f*, 272
tipo V (hipertrigliceridemia familiar mixta), 266*f*-267*f*, 272
Hiperpotasemia
inducida por succinilcolina, 67
relacionada con inhibidor de la ECA, 235
terapia de ciclosporina, 515
valsartán + aliskiren, **236**
Hiperprolactinemia, fármacos utilizados en el tratamiento, 295
Hipersensibilidad
abacavir, 473, 473*f*
antimicrobianos, 378
aspirina, 533
diuréticos tiazídicos, 284
estreptocinasa, 260
heparina, 254
mediada por IgE, 347*f*, 348
paclitaxel, 501
penicilinas, 378, 386, 386*f*
sulfamidas, 415
Hipertensión, 89

accidente cerebrovascular recurrente, tratamiento, 230*f*
angina de pecho, 224*f*, 230*f*
asma, frecuencia, 230*f*
bloqueadores beta, 92, 95-96, 97*f*-96*f*
clasificación, 227, 228*f*
definición, 227
diabetes, 230*f*
diuréticos, 280, 282
edad y, 466
enfermedad renal crónica, 230*f*
enfermedades concomitantes, 230, 230*f*-231*f*
epidemiología, 227-228
esencial, 227-228
etiología, 227-228
factores de riesgo, 228
hiperlipidemia, frecuencia, 230*f*
inducida
por corticoesteroides, 523
por tiramina, inhibidores de la MAO y, 88-89, 158-159
infarto de miocardio previo, 230*f*
insuficiencia cardíaca, 230*f*
poblaciones especiales, 466
prevalencia, 227-228
propranolol, 92
raza y, 466
rebote, después de retirada de clonidina, 239
resistente, 466
secuelas, 227
terapia de ciclosporina, 515
tratamiento. *Véase* también Antihipertensivos
cumplimiento del paciente, 230
directrices, 231*f*
estrategias, 228-230
individualizada, 229-230
modificaciones de estilo de vida, 231*f*
por etapa, 231*f*
Hipertensiva, emergencia, 465-466, 465*f*
Hipertermia
cocaína y, 126
inducida
por salicilato, 533
por succinilcolina, 67
Hipertiroidismo, 296
bloqueadores beta, 90, 92, 97*f*
propranolol, 92
tratamiento, 298-299
Hipertrigliceridemia
inhibidor de la proteasa relacionada, 475
opciones de tratamiento, 268
Hiperuricemia, 500. *Véase también* Gota
gota, 545
inducida
por diurético, 232, 278, 283, 285
por niacina, 272
por tiazidas, 283
secundaria, fármacos utilizados en el tratamiento, 500, 547
Hipnóticos, agentes, **111-121**, 111*f*
no benzodiazepina, 119-120
ventajas y desventajas, 121*f*
Hipo, intratable, clorpromazina, 165

Hipofisarias, hormonas, 291*f*. *Véase también* Anterior, hormonas de la hipófisis; Posterior, hormonas de la hipófisis
Hipofisarios, microadenomas, fármacos utilizados en el tratamiento, 295
Hipoglucemia
bloqueadores beta y, 93
inducida por insulina, 304, 304*f*
respuesta fisiológica, bloqueadores beta y, 91, 93
signos y síntomas, 304, 304*f*
Hipogonadismo
primario
hombres, 327
mujeres, tratamiento, 319
secundario, en hombres, 327
Hipolipemiante, tratamiento, 265. *Véase también* Antihiperlipidémicos
interacciones medicamentosas con, 309
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
Hipomagnesemia
digoxina, toxicidad, 203
diuréticos
de asa, 285
tiazida, 232
Hiponatremia
inducida por MDMA, 568
inducida por tiazidas, 283
Hipopotasemia
a largo plazo con corticoesteroides, 337
digoxina, toxicidad, 203
diuréticos, 203
de asa y, 285
inducida
por penicilina, 386
por tiazidas, 232, 283
Hipotalámicas, hormonas, **291**-**295**, 291*f*
Hipotalámico-hipofisario-suprarenal (HPA), eje, terapia de supresión por glucocorticoides, 335-336
Hipotensión
anestésicos inhalatorios y, 140-141, 142*f*
bloqueadores beta y, 91
inducida por halotano, 140
inhibidor de la ECA relacionado con, 235
relacionada con anfotericina B, 431
Hipotiroidismo, 296
toxicidad por digoxina, 204
tratamiento, 298
Hipovolemia aguda, inducida por diuréticos, 285
Hipoxantina-guanina, fosforribosiltransferasa (HGPRT), 488-489, 488*f*
Hipoxia y toxicidad por digoxina, 204
Hiprex. *Véase* Metenamina
Hirsutismo, terapia de ciclosporina, 515
Hirudina, 254
Histamina, **550**-**551**. *Véase también* Autacoides
acciones, 34, 550-551, 551*f*
distribución celular, 550
distribución de tejido, 550
fármacos que afectan, 549*f*
liberación de, 550
liberación, inducida por morfina, 171
mecanismo de acción, 550-551
mediador local, 42
neurotransmisor, 43
oxidación, 16
picaduras de veneno/insectos, 550

secreción de ácido gástrico, 352, 353*f*
síntesis, 550, 550*f*
Histamina, receptor(es), 550-551, 551*f*
fármacos antipsicóticos y, 162-163, 163*f*
H_1, bloqueo por antidepresivos tricíclicos, 156-157
Histamina (H_1), antagonistas, 549*f*, **551-555**, 553*f*-554*f*
efectos antiinflamatorios, 552
mareo, 552, 552*f*
náuseas, 552
no sedante, 552, 552*f*-553*f*
primera generación, 551, 552*f*
propiedades sedantes, 551-553, 552*f*-553*f*
rinitis alérgica, 348, 348*f*
segunda generación, 551-552, 552*f*
sobredosis, 554
Histamina (H_2), antagonistas
agentes preanestésicos, 134, 134*f*
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
interacciones medicamentosas con, 355, 433
regulación de secreción de ácido gástrico, **352-354**
usos terapéuticos, 351-353, 531, 550, 554
Histidina, descarboxilasa, 550
Histoplasma capsulatum, 430
Histoplasma spp., 430, 433
Histoplasmosis, fármacos utilizados en el tratamiento, 430, 433-434
pacientes infectados por VIH (SIDA), 434
Histrelina, 291*f*, 294, 294*f*
HIT. *Véase* Heparina, trombocitopenia inducida por (HIT)
HIVID. *Véase* Zalcitabina (ddC)
hMG. *Véase* Humana, gonadotropina menopáusica
HMG-CoA reductasa, inhibidores. *Véase* 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), inhibidores de la reductasa
Hodgkin, enfermedad de, fármacos usados en el tratamiento, 496, 499-500, 502
Hombre rojo, síndrome del, 392
Hongos, infecciones por. *Véase* Micosis Hormona del crecimiento (GH), 292*f*, **293-294**
liberación, inducida por morfina, 171
que inhibe la hormona. *Véase* Somatostatina
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), 292*f*, 293
Hormona(s), 42, 42*f*, 291
Hormonal, terapia (TH), después de la menopausia, 317-319, 319*f*
H.P. ACTHAR. *Véase* Corticotropina
Humalog. *Véase* Insulina, lispro
Humana
gonadotropina coriónica (hCG), 291*f*
gonadotropina menopáusica, **295**
Humano, virus del herpes (HHV), HHV-8, fármacos utilizados en el tratamiento, 469*f*
HUMATIN. *Véase* Paromomicina
HUMIRA. *Véase* Adalimumab
Humor
estabilizadores, 159
trastornos, antipsicóticos y, 167
HUMULIN N. *Véase* NPH, insulina, suspensión
HUMULIN R. *Véase* Insulina, regular
HYCAMTIN. *Véase* Topotecán
HYGROTON. *Véase* Clortalidona
HYTRIN. *Véase* Terazosina
HYZAAR HCT. *Véase* Losartán + hidroclorotiazida

I

Ibandronato, 363*f*, **365-366**, 366*f*

IBP. *Véase* Bomba de protones, inhibidores (IBP)
Ibuprofeno, 525*f*, **534-535**
además de hidrocodona, 176
interacciones medicamentosas, 247
migraña, 557*f*
ventajas terapéuticas y desventajas, 537*f*
IC_{80}, 536*f*
ICS. *Véase* Corticoesteroide, inhalado
Ictericia, colestasis, inducida por eritromicina, 403
IDAMYCIN. *Véase* Idarrubicina
Idarrubicina, 481*f*, 494-495
IDV. *Véase* Indinavir
IFEX. *Véase* Ifosfamida
Ifosfamida, 481*f*, **497-498**
IKAOPECTATE. *Véase* Bismuto, compuestos de Ilegales, drogas, **567-568**
Iloperidona, 161*f*
Iloprost, **528**, 528*f*
Imatinib, 482*f*, **509-510**
IMDUR. *Véase* Isosorbida, mononitrato de Imidazoles, **439**
Imipenem, 389-390, 389*f*
Imipenem/cilastatina, 381*f*, 389-390
efectos adversos, 390
farmacocinética, 390
Imipramina, 151*f*, **155-157**, 159*f*
interacciones medicamentosas, 354, 354*f*
mecanismo de acción, 70
prolongación del intervalo QT inducida por, 211
receptor de especificidad, 152*f*
tratamiento antiarrítmico, eficacia, 216, 216*f*
Imitrex. *Véase* Sumatriptán
IMODIUM A-D. *Véase* Loperamida Implantables, desfibriladores automáticos, 210
Impotencia. *Véase* Eréctil, disfunción (ED) IMURAN. *Véase* Azatioprina
Inamrinona, 194*f*
Inapsine. *Véase* Droperidol
Incretina, 304, 312
efecto de la, 312
miméticos, 301*f*, **312-313**, 314*f*
Indanilo carbenicilina, 381*f*
Indapamida, 277*f*, 281, **284**
INDERAL. *Véase* Propranolol
INDERAL LA. *Véase* Propranolol
INDERIDE. *Véase* Propranolol + hidroclorotiazida
Índice Internacional Normalizado (INR), 35, 256-257
Indinavir, 406*f*, 462*f*, 475, **477**, 478*f*
INDOCIN. *Véase* Indometacina
Indometacina, 471, 525*f*, **535**, 537*f*, 545, 547
Inducidos por el ajuste del modelo, 26
Inervación doble, 41
Infantiles, espasmos, fármacos utilizados en el tratamiento, 184, 293
INFeD. *Véase* Hierro
Infertilidad, 167, 295
Inflamación, 525
asma, 340, 340*f*
glucocorticoides, 334-335
penetración de penicilina en LCR, 372, 385, 385*f*
Inflamatoria, respuesta, glucocorticoides y, 332
Infliximab, 526*f*
artritis reumatoide, 539, 541, **542**
con metotrexato, 542
Influenza A

fármacos utilizados en el tratamiento, 461-463, 469*f*
inmunización, 461
vírica, inhibidores, **462-463**
Influenza B, fármacos usados en el tratamiento, 461-462
Inhalación, fármacos, 2*f*, 4, 5*f*
Inhaladas, partículas, tóxicas, 565
Inhalado(s), corticoesteroides. *Véase* Corticoesteroides, inhalados
Inhalatorios, anestésicos. *Véase* Anestésico(s), inhalado (inhalación)
Inhibitorios, potenciales postsinápticos (IPSP), 100
Inmunodeficiencia humana, virus (VIH). *Véase* Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Inmunológico, sistema
activación, tres señales de modelo, 513, 515*f*
factores que afectan, 372
glucocorticoides y, 332, 334-335
terapia antimicrobiana, 372
Inmunosupresores, 513, **513-524**, 513*f*
clasificación, 513
mecanismo de acción, 513
sitio de acción, 522*f*
terapia de combinación, 513
INNOHEP. *Véase* Tinzaparina
INNOPRAN XL. *Véase* Propranolol
INOCOR. *Véase* Inamrinona
Inositol trifosfato (IP_3), 72, 527, 551
como segundo mensajero, 27-28, 45, 45*f*, 50
Inotrópicos, agentes, 194*f*
insuficiencia cardíaca, **200-204**
mecanismo de acción, 194
positivo, 200
INR. *Véase* Índice Internacional Normalizado (INR)
Insecticidas, 56-57, 61
Insomnio, 120, 156
fármacos utilizados en el tratamiento, 552
repuntar, con interrupción de benzodiazepinas, 114, 115*f*
INSPRA. *Véase* Eplerenona
Insulina
aspart, 301*f*, 304, **305**, 305*f*
detemir, 301*f*, 305*f*, **306**
glargina, 301*f*, 305*f*, **306**
glulisina, 301*f*, 304, 3**5**
duración de la acción, 305, 305*f*
inicio de la acción, 305, 305*f*
isofánica. *Véase* NPH, insulina
lispro, 301*f*, 304, **305**, 305*f*
parecida a factor del crecimiento
IGF-I, 293-294
IGF-II, 293
regular, 301*f*, **305**, 305*f*
Insulina, 301, **303-304**, 304*f*
administración, 77, 304
parenteral, 2
biodisponibilidad, 9
bomba para, 3, 302-304
combinaciones, 306
deficiencia, 301-302
diabetes
gestacional, 302
tipo 1, 302-303
tipo 2, 303, 303*f*
duración de la acción, 305*f*

fuentes, 304
inicio de la acción, 305*f*
intermedio de las preparaciones de acción, 305-306, 305*f*
pacientes con asma, bloqueadores beta y, 93
preparaciones, 304-306
acción corta, 305, 305*f*
acción prolongada, 306
acción rápida, 305, 305*f*
receptores de, 26*f*, 28, 28*f*
repuesto, 29
regímenes, 306*f*
resistencia, 303, 303*f*
en poliquistosis ovárica, fármacos utilizados en el tratamiento, 310-311
respuesta fisiológica a, bloqueadores beta y, 91, 93
secreción, 302, 302*f*, **303-304**
secretagogos, **307-309**. *Véase también* Orales, hipoglucemiantes
sensibilizadores, **309-311**
síntesis, 301, 303
tratamiento estándar versus intensiva, 306, 307*f*
Insulinoma, 301, 498
Integrasa, inhibidor, 462*f*, 470, 470*f*, **479**
INTEGRILIN. *Véase* Eptifibatida
INTELENCE. *Véase* Etravirina
Interferón, 461*f*, **464-465**, 464*f*, 482*f*
pegilado, 464
tratamiento contra el cáncer, **511**
Interferón-α, 464*f*, 469*f*
Interferón-α-2a, 464, 511
Interferón-α-2b, 464, 511
Interferón β, usos terapéuticos, 464*f*
Interferón β1a, 100*f*
esclerosis múltiple, 109
Interferón β1b, 100*f*
esclerosis múltiple, 109
Interferón-γ, 464*f*, 511, 514, 514*f*
Interleucina(s) (IL)
IL-1, acciones, 514, 514*f*
IL-2 acciones, 514, 514*f*
inmunosupresores y, 516*f*, 517
producción y función, 513, 515*f*
producción y función, 513, 515*f*
Interleucina-1 (IL-1), antagonista de los receptores, 543-544
Interleucina-2 (IL-2), antagonistas de los receptores, **521**
Intermediario, metabolismo, glucocorticoides y, 332
Intermediarios reactivos del oxígeno, generación de nifurtimox, 451
Intermitente, claudicación, fármacos utilizados en el tratamiento, 250
Intestino corto, síndrome del, fármacos utilizados en el tratamiento, 294
Intestino(s), eliminación del fármaco, 18
INTI. *Véase* Nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI)
Intracelulares, receptores, 26, 26*f*, 28-29, 29*f*
Intramuscular (IM), administración del fármaco, 2*f*, 3, 3*f*, 5*f*
Intratecal, vía, administración de fármacos por, 4
Intrauterino, dispositivo (DIU), liberación de levonorgestrel, 325
Intravenosa, vía (IV), administración del fármaco, 2*f*, 3, 5*f*
biodisponibilidad y, 9, 9*f*
dosis de carga, 22
infusión continua, concentración plasmática de fármaco después, 19-21
por medio de inyecciones múltiples, 21-22, 21*f*
Intraventricular, administración del fármaco, 4
Intrínseca, actividad simpaticomimética (ISA), de bloqueadores beta, 95

Intrínseco, factor, 262
INTRON. *Véase* Interferón
INTROPIN. *Véase* Dopamina
INVANZ. *Véase* Ertapenem
INVEGA. *Véase* Paliperidona
INVIRASE. *Véase* Saquinavir (SQV)
Iones, canales de, 100
    anestésicos generales y, 139, 140*f*
    dependiente de voltaje, 27, 29
    ligandos, 26-27, 26*f*
    membrana, que afecta los receptores, 45, 45*f*
    sensibles al voltaje, 48, 49*f*
Iones, transporte de, diuréticos y, 277
Ionización, constante de (pK_a), 7, 7*f*
IP_3. *Véase* Inositol trifosfato (IP_3)
Ipratropio, 59*f*, **62-63**, 63*f*, 339*f*
    asma, **345**
    enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 347
Irbesartán, 30-31, 227*f*
Irbesartán + hidroclorotiazida, 241*f*
IRESSA. *Véase* Gefitinib
Irinotecán, 482*f*, 491
    terapia contra el cáncer, **508-509**
Iris flácido, síndrome de, 90
IRSN. *Véase* Serotonina/inhibidores de recaptación de norepinefrina (IRSN)
ISENTRESS. *Véase* Raltegravir
Islotes de Langerhans, 301
ISMELIN. *Véase* Guanetidina
ISMO. *Véase* Isosorbida, mononitrato de
Isocarboxazida, 151*f*, **157-159**
Isoflurano, 133*f*, 137*f*, 138, 138*f*-139*f*, 140, **141**, 142*f*, 147*f*
Isoniazida, 421*f*, **422-424**, 423*f*, 426*f*
    acetilación, rápida frente a lenta, 423, 423*f*
    espectro antibacteriano, 375, 376*f*, 423
    metabolismo, 17, 423, 423*f*
    tuberculosis, 422, 422*f*
Isopropanol, efectos adversos de, 561
Isoproterenol, 69*f*, 74, 74*f*, **79**, 79, 80*f*, 85*f*
    antagonistas adrenérgicos y, 88, 88*f*
    bloqueadores beta y, 91
    mecanismo de acción, 75, 75*f*
    receptor de especificidad, 71-73, 72*f*, 75, 85*f*
ISOPTIN. *Véase* Verapamilo
ISOPTIN SR. *Véase* Verapamilo
ISOPTO ATROPINA. *Véase* Atropina
ISOPTO CARBACHOL. *Véase* Carbacol
ISOPTO CARPINE. *Véase* Pilocarpina
ISOPTO HYOSCINE. *Véase* Escopolamina
ISORDIL. *Véase* Isosorbida, dinitrato de
Isosorbida, dinitrato, 194*f*, 200, 219*f*
    interacciones medicamentosas, 364
    farmacocinética, 221-222 y 221*f*
Isosorbida, mononitrato de, 194*f*, 219*f*
    farmacocinética, 221-222, 221*f*
    interacciones medicamentosas, 364
Isquémica, enfermedad del corazón, 219
Isradipina, 227*f*, 237, 237*f*
ISRS. *Véase* Selectivos, inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS)
ISTALOL. *Véase* Timolol
ISUPREL. *Véase* Isoproterenol

Itraconazol, 271, 429*f*, **434-435**
interacciones medicamentosas, 211, 309, 435, 437*f*, 546
Ivermectina, 455*f*, **456**, 457*f*
contraindicaciones, 456
en embarazo, 456*f*

J

JANTOVEN. *Véase* Warfarina
JANUVIA. *Véase* Sitagliptina
JARABE DE IPECAC. *Véase* Emetina
Juveil, artritis reumatoide (ARJ), fármacos utilizados para el tratamiento, 542

K

KADIAN. *Véase* Morfina
KALETRA. *Véase* Lopinavir
Kanamicina, para tuberculosis, 422, 426
Kaposi, sarcoma de, fármacos utilizados en el tratamiento, 464, 464*f*, 469*f*, 511
K_d, 31
KEFLEX. *Véase* Cefalexina
KEFZOL. *Véase* Cefazolina
KEMADRIN. *Véase* Prociclidina
KENALOG. *Véase* Triamcinolona
KEPPRA. *Véase* Levetiracetam
KERLONE. *Véase* Betaxolol
Kernícterus, inducido por sulfonamidas, 415-416
KETALAR. *Véase* Ketamina
Ketamina, 132, 133*f*, **146**, 147*f*
KETEK. *Véase* Telitromicina
Ketoconazol, 331*f*, 429*f*, **432-434**, 434*f*-433*f*, 436*f*, 439
  inhibidor del citocromo P450, 16, 433, 433*f*, 434, 434*f*
  interacciones medicamentosas, 308-309, 312, 354, 425*f*, 434, 434*f*, 474, 546
  síndrome de Cushing, 337
  síntesis de esteroides, 328-329, 337
Ketoprofeno, **534-535**, 537*f*, 547
Ketorolaco, 525*f*, 534, **536**
KINERET. *Véase* Anakinra
KINLYTIC. *Véase* Urocinasa
Klebsiella pneumoniae, 387, 387*f*, 411*f*
  infección del tracto urinario, 418-419
Klebsiella spp., fármacos usados en el tratamiento, 389*f*, 399*f*
KLONOPIN. *Véase* Clonazepam
KRISTALOSE. *Véase* Lactulosa
KYTRIL. *Véase* Granisetrón

L

Labetalol, 87*f*, 90, 90*f*, **95-96**
  emergencia hipertensiva, 465, 465*f*
  hipertensión, 227*f*
    en embarazo, 241
  receptor de especificidad, 97*f*
  usos terapéuticos, 97*f*, 238
Lacosamida, 181*f*, 184, 185, **186**, 191*f*
β-lactamasa(s), 377*f*, 378, 381-382
  espectro extendido
    aztreonam, susceptibilidad a, 390
    susceptibilidad a cefalosporina, 388
  inhibidores, 390
    + combinaciones de antibióticos, 382*f*, 383, **390**, 390*f*
  resistencia
    a cefalosporina, 387
    a penicilina, 384
β-lactámicos, 381. *Véase también* Carbapenems; Cefalosporinas; Monobactamas; Penicilina(s)
  alérgicos y reacciones cruzadas alérgicas, 386
  aminoglucósidos y, sinergia, 376, 399, 484
  embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
  estructura, 381, 382*f*
  resistencia a, 377*f*, 378
Lactancia y terapia de antimicrobianos, 373
Lactulosa, 360*f*, 361
LAMICTAL. *Véase* Lamotrigina
LAMISIL. *Véase* Terbinafina

Lamivudina, 461*f*, 464, **465**, 469*f*, 471, **472**
Lamivudina + abacavir, 462*f*
Lamotrigina, 181*f*, 184, 185, **186-187**, 191*f*
estabilizador del ánimo, 159
teratogenicidad, 189*f*
Lamprene. *Véase* Clofazimina
Lanosterol, 432-433, 433*f*
LANOXIN. *Véase* Digoxina
Lansoprazol, 351*f*, **354-355**, 531
LANTUS. *Véase* Insulina, glargina
LARIAM. *Véase* Mefloquina
LASIX. *Véase* Furosemida
Lassa, fiebre de, fármacos utilizados en el tratamiento, 463, 469*f*
Latanoprost, 94*f*, **528**
LATUDA. *Véase* Lurasidona
Lavado
anestésico inhalado, 139
tasa de, después de paradas de infusión de fármacos, 20*f*, 21
Lave-in, alveolar, anestésico inhalado, 137
Laxantes, 360-361, 360*f*
ablandadores de heces, 360*f*, 361
activadores de canales de cloruro, 360*f*, 361
clasificación, 360, 360*f*
dependencia, 360
emoliente, 360*f*, 361
granel, 360*f*, 361
irritante y estimulante, 360-361, 360*f*
lubricante, 360*f*, 361
solución salina y osmótica, 360*f*, 361
tensioactivo (surfactante), 360*f*, 361
Leche, y absorción de tetraciclina, 396, 397*f*
Leche de magnesia. *Véase* Magnesio, hidróxido de
Leche materna, eliminación de fármacos en, 18
Leflunomida, 526*f*, 539*f*
artritis reumatoide, **539-540**
Legionarios, enfermedad de los, 402*f*
Legionella pneumophila, 402*f*, 411*f*, 412, 417*f*
Legionella spp., 402, 402*f*, 411*f*, 412, 417*f*
Legionellaceae, 410
Legionelosis. *Véase* Legionarios, enfermedad de los
Leishmania spp., ciclo de vida de, 452
Leishmaniasis, 441, 441*f*, 450, **452**
cutánea, 452
mucocutánea, 452
visceral, 452
Lennox-Gastaut, síndrome de, fármacos utilizados en el tratamiento, 184, 186
Lepirudina, 243*f*, **254-255**, 254*f*
Lepra, 421, 421*f*, **427-428**, 427*f*
Leptospira interrogans, 396*f*
Lesch-Nyhan, síndrome de, 489, 545
LESCOL. *Véase* Fluvastatina
Letrozol, 482*f*, **503-504**
Leucemia(s). *Véase también leucemia específica* fármacos utilizados en el tratamiento, 488-489, 492, 488*f*, 494
secundaria a terapia contra el cáncer, 496, 499, 509
Leucopenia, inducida por cotrimoxazol, 418
Leucotrieno(s), 344, 526-527, 527*f*, 551
antagonistas, 339*f*, 344, 344*f*, 348*f*, 349, 527
Leucovorina, 262, 449, 486-487, 491. *Véase también* Metotrexato, leucovorina y de rescate, 486, 486*f*
usos terapéuticos, 453, 539
LEUKERAN. *Véase* Clorambucil

Leuprolida, 291*f*, 294, 294*f*, 482*f*, 502, 504*f*
terapia contra el cáncer, **504**
LEUSTATIN. *Véase* Cladribina
LEVAQUIN. *Véase* Levofloxacina
Levarterenol, 78
LEVATOL. *Véase* Penbutolol
LEVEMIR. *Véase* Insulina, detemir
Levetiracetam, 181*f*, 184, 185, **187**, 191*f*
LEVITRA. *Véase* Vardenafilo
Levobunolol, usos terapéuticos, 94*f*
Levocetirizina, 549*f*, 553
Levodopa, **102**-**104**, 104*f*, 162
complicaciones motoras con, 103-104, 106, 107*f*
distribución, 10
síntesis de dopamina a partir de, 102-103, 103*f*
Levodopa (con carbidopa), 99*f*, 103
Levofloxacina, 409*f*, **410**-**411**, 412, 412*f*
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
interacciones medicamentosas, 211
tuberculosis, 427
Levonorgestrel, 317*f*, 322
anticoncepción de emergencia, 325
anticonceptivos orales y, 324
sistema intrauterino de liberación, 325
LEVOPHED. *Véase* Norepinefrina
Levotiroxina, 291*f*, 298, 368
LEVOXYL. *Véase* Levotiroxina
LEXAPRO. *Véase* Escitalopram
LEXIVA. *Véase* Fosamprenavir (fAPV)
LH. *Véase* Luteinizante, hormona (LH)
Liberación extendida, preparaciones de, 2
LIBRIUM. *Véase* Clordiazepóxido
Lidocaína, 133*f*, 148, 207*f*, 208*f*, 213*f*
combinada con epinefrina, 3
dosificación y administración, 22
duración de la acción, 149*f*
estructura, 147*f*
inicio de la acción, 149*f*
potencia, 149*f*
propiedades farmacológicas, 149*f*, 213
tratamiento antiarrítmico con, 148, 208*f*, 209, **213**
Ligando(s)
definición, 25
hidrófilo, 27
hidrófobo, 27
unión al receptor de, 25-26, 25*f*, 26-27, 26*f*
ligando los canales iónicos y, 27, 27*f*
receptores
acoplados a proteínas G, 27, 27*f*
ligados a enzimas, 28, 28*f*
intracelulares y, 28-29, 29*f*
Ligando los canales iónicos, 26-27, 26*f*, 27*f*, 51
Linezolida, 391, 395*f*, **407**, 407*f*
Linfocito(s), inmunosupresores y, 513, 518-519, 523
Linfogranuloma venéreo, 396*f*
Linfoma(s)
fármacos utilizados en el tratamiento, 494-495, 501-502
foliculares, fármacos utilizados en el tratamiento, 511
posteriores al trasplante, fármacos utilizados en el tratamiento, 506
terapia de ciclosporina, 515

Liothrix, 291*f*
Liotironina, 291*f*
Lipasa, inhibidor de, **367**-**368**
Lípido(s)
metabolismo
bloqueadores beta y, 93, 234
fármacos antipsicóticos y, 167
suero, 265. *Véase también* Hiperlipidemia
anticonceptivos orales y, 326
Lípidos
solubilidad, y penetración del fármaco en el SNC, 372
terapia de rescate, para toxicidad de anestésico local, 149
LIPITOR. *Véase* Atorvastatina
Lipodistrofia, 304, 304*f*
Lipólisis
epinefrina y, 76
glucocorticoides y, 332
5-lipooxigenasa, 344, 344*f*
Lipooxigenasa, ruta, en síntesis de prostaglandina, 526-527, 527*f*
Lipopolisacárido (LPS), 382
Lipoproteína lipasa (LPL), 266*f*, 272, 272*f*
Lipoproteína(s)
clínicamente importante, 265
plasma, metabolismo, 266*f*
suero
fármacos que disminuyen, **268**-**275**
niveles para prevención de cardiopatía coronaria, 268*f*
Liposolubles, fármacos
absorción, 6, 6*f*, 8
distribución, 10
β-lipotropina, 293
Liquidación (CL)
bilis, 18
corporal total (CL_{total}, CLT), 18-19
estado estacionario de concentración plasmática de fármaco infundido, 20, 20*f*
fármaco, el metabolismo y, 13-17
intestinal, 18
pulmones, 18
riñón, 17-18, 17*f*
Líquido y electrólito, transporte, agente que modifica, terapia contra la diarrea, **360**, 360*f*
Líquidos y electrolitos, regulación renal normal, 277-279
Liraglutida, 301*f*, **312**-**313**, 314*f*
Lisdexamfetamina, 123, 128
Lisérgico, dietilamida del ácido (LSD), 123, **130**-**131**, 567
potencial para la dependencia, 124*f*
Lisinopril, 193*f*, 227*f*, **234**-**235**
Lisinopril + hidroclorotiazida, 241*f*
Listeria monocytogenes, 383, 383*f*, 391*f*, 389*f*, 407, 407*f*
Listeriosis, fármacos utilizados en el tratamiento, 383, 383*f*, 407, 407*f*, 417*f*
Litio, 152*f*, **159**
sales de, 159
LIVALO. *Véase* Pitavastatina
Local, anestesia, **147**-**149**
acciones, 148
administración, 147, 149
amidas, 133*f*, 147*f*
duración de la acción, 148
epinefrina y, 77, 148
ésteres, 133*f*, 147*f*
estructura, 147-148

inicio de la acción, 148
mecanismo de acción, 147
metabolismo, 148
niños, 149
personas mayores, 149
propiedades farmacológicas, 149, 149*f*
reacciones
alérgicas, 148
psicógenas, 148
receptores, 27
seguridad en pacientes con susceptibilidad a hipertermia maligna, 149
toxicidad sistémica, 149
LODOSYN. *Véase* Carbidopa
LOFIBRA. *Véase* Fenofibrato
Logarítmica, 483-484
LOITEN. *Véase* Minoxidil
Lombrices intestinales, 455, 457*f*
Lombriz, 456, 457*f*
LOMOTIL. *Véase* Difenoxilato + atropina Lomustina, 481*f*, **498**, 498*f*
Loperamida, en terapia contra la diarrea, **360**, 360*f*
LOPID. *Véase* Gemfibrozilo
Lopinavir, 462*f*, **477-478**, 478*f*
LOPRESSOR. *Véase* Metoprolol
Loratadina, 549*f*, 552*f*
farmacocinética, 553
potencial sedante relativo, 552, 553*f*
rinitis alérgica, 348
Lorazepam, 111*f*, 358*f*
anestesia, 145
anticonvulsivante, 114, 181*f*, 184, **185**
duración de la acción, 114*f*
efectos ansiolíticos, 113
interacciones medicamentosas, 471
propiedades antieméticas, 359
usos terapéuticos, 114
ventajas y desventajas, 121*f*
Losartán, 193*f*, **199**, **235-236**
para hipertensión, 227*f*
Losartán + hidroclorotiazida, 241*f*
LOTENSIN. *Véase* Benazepril
LOTENSIN HCT. *Véase* Benazepril + hidroclorotiazida
LOTRIMIN AF. *Véase* Clotrimazol
LOTRIMIN ULTRA. *Véase* Butenafine Lovastatina, 265*f*, 269-270, 270*f*, 274, 274*f*
contraindicado con inhibidores de proteasa, 476, 476*f*
interacciones medicamentosas, 437*f*, 476
+ niacina, 271
LOVAZA. *Véase* Docosahexaenoico y eicosapentaenoico, ácidos
LOVENOX. *Véase* Enoxaparina
LOZOL. *Véase* Indapamida
LPVr. *Véase* Lopinavir
LSD. *Véase* Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)
Lubiprostona, 360, 360*f*, 361, 529, 529*f*
Lucha contra la enfermedad, fármacos usados en el tratamiento, 383*f*
Lucha o huida, respuesta, 40, 40*f*
LUDIOMIL. *Véase* Maprotilina
Lugol, solución de. *Véase* Yodo y yoduro de potasio
LUMINAL. *Véase* Fenobarbital
LUNESTA. *Véase* Eszopiclona
Lúpica, nefritis, fármacos utilizados en el tratamiento, 540
LUPRON. *Véase* Leuprolida

Lurasidona, 161*f*
Luteinizante, hormona (LH), 295, 322, 504
acciones, 292*f*, 327
anticonceptivos hormonales y, 325
ciclo menstrual, 322*f*
hormona liberadora de (LHRH). *Véase* Gonadotropina, hormona liberadora de (GnRH)
liberación, 294, 294*f*
LUVOX CR. *Véase* Fluvoxamina
LUXIQ. *Véase* Betametasona
Lyme, enfermedad de, tratamiento farmacológico, 396*f*
LYRICA. *Véase* Pregabalina
LYSTEDA. *Véase* Tranexámico, ácido

M

MAC. *Véase* Mínima, concentración alveolar (MAC)
MACROBID. *Véase* Nitrofurantoína
Macrólidos, 375, 375*f*, 395*f*, **401**-**404**, 402*f*-403*f*
mecanismo de acción, 28-29, 401, 401*f*
resistencia a, 377*f*, 402
tuberculosis, 421*f*, 427
Macroprolactinomas, fármacos usados en el tratamiento, 295
Maculopapular, exantema, inducido por penicilina, 386
Madera, alcohol de, efectos adversos, 561
Mafenida, 409*f*, 415
Magnesio
citrato de, 360*f*, 361
hidróxido de, 356-357
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
laxante, 360*f*, 361
pérdida, tiazidas y, 282
Mal de montaña, fármacos utilizados en el tratamiento, 288
Malaria, 441. *Véase* también *Plasmodium*, spp.
agentes contra, sitios de acción, 445*f*
causas de protozoos, 445
fármacos utilizados en el tratamiento, 441*f*-449*f*, **446**-**449**
prevención, 449*f*
resistentes a cloroquina, fármacos usados en el tratamiento, 414
Malassezia furfur, 433, 438-439
Malatión, toxicidad, 560
Maligna, hipertermia, 67, 134, **140**-**141**, 149
Mama, cáncer
fármacos utilizados en el tratamiento, 487, 494, 497, 500-501, 503-505
metastásicos, fármacos utilizados en el tratamiento, 492
profilaxis, fármacos usados en el tratamiento, 502
receptor de estrógeno positivo, fármacos utilizados en el tratamiento, 502
Mamíferos, objetivo de rapamicina (mTOR), 513, 515*f*, 517-518
MANDELAMINE. *Véase* Metenamina
Mandélico, ácido, 419
Manía, 151, 152*f*, **159**
Manitol, 277*f*, **288**
Mano-pie, síndrome, 492
Mantenimiento, dosis de, 22
Maprotilina, 151*f*, **156**, 159*f*
Maraviroc, 462*f*, 470*f*, **479**
Marcapasos, células, cardíacas, 207
Mareo, antipsicóticos y, 164
Mareos, inducidos por fluoroquinolona, 413
MAREZINE. *Véase* Ciclicina
MARINOL. *Véase* Dronabinol
MARPLAN. *Véase* Isocarboxazida

MATULANE. *Véase* Procarbazina
MAXAIR AUTOHALER. *Véase* Pirbuterol
MAXALT. *Véase* Rizatriptán
MAXIPIME. *Véase* Cefepima
Mazotti, como reacción, 456
Mebendazol, **455**, 455*f*, 457*f*
  contraindicaciones, en embarazo, 455, 456*f*
Mecamilamina, 59*f*, 63*f*, 64
Meclicina, 164*f*, 358, 549*f*, 552, 552*f*
Meclofenamato, 525*f*, **535**
Meclofenámico, ácido, 537*f*
MECLOMEN. *Véase* Meclofenamato
Mecloretamina, 481*f*, **496**-**497**, 496*f*, 541
  potencial emético, 357*f*
MEDROL. *Véase* Metilprednisolona
Medroxiprogesterona, 317*f*, 322
Medroxiprogesterona, acetato de, 323-325
  preparación depot, 3
Mefenámico, ácido, **535**, 537*f*
Mefloquina, 441*f*, 445*f*, 447, **448**, 449*f*
MEFOXIN. *Véase* Cefoxitina
MEGACE. *Véase* Megestrol, acetato de
Megestrol, acetato de, 482*f*
  terapia contra el cáncer, 504
γ-melanocito, hormona estimulante del, 293
Melanoma, fármacos utilizados en el tratamiento, 498, 511
Melarsoprol, 441*f*, **449**-**450**, 450*f*
Melatonina, receptores, ramelteón y, 119-120
Melfalán, 481*f*, 499
  artritis reumatoide, y riesgo de neoplasia con azatioprina, 541
MELLARIL. *Véase* Tioridazina
Meloxicam, 525*f*, **535**, 537*f*
Memantina, 99*f*, 108-109
Membrana(s), receptor de, 25
    neurotransmisión, 42
    permeabilidad de iones, 45, 45*f*
MENEST. *Véase* Estrona
Meningitis
  fármacos utilizados en el tratamiento, 387-388, 391
  profilaxis con antibióticos, 378*f*
  signos y síntomas, 370
Menopausia, 319, 319*f*
MENOPUR. *Véase* Menotropinas
Menores, tranquilizantes. *Véase* Ansiolíticos
Menotropinas, 291*f*, **295**
Menstrual, ciclo, niveles hormonales, 322, 322*f*
Meperidina, 169*f*, 171*f*, **173**-**174**, 173*f*
    migraña, 557*f*
MEPHYTON. *Véase* Vitamina K_1 (fitonadiona)
Mepivacaína, 133*f*, 148, 149*f*
Meprobamato, 111
6-mercaptopurina (6-MP), 481*f*-482*f*, **488**-**489**, 488*f*, 518, 540
  alopurinol y, interacciones, 489, 489*f*
  interacciones medicamentosas, 547
Mercurio, toxicidad, 563-564
    antídoto, 565*f*
Meropenem, 381*f*, 389-390
MERREM IV. *Véase* Meropenem
MESNA, 497
Mesoridazina, inducida por prolongación del intervalo QT, 211

Mesotelioma, 560, 565
MESTINON. *Véase* Piridostigmina
Mestranol
farmacocinética, 319-320
noretindrona y, 317*f*
Metabolismo de fármacos, 1, 1*f*
cinética, 13-14
depuración de fármacos, 13-17
dosis de fármacos, 13-14, 14*f*
inversión del orden de fases, 17
reacciones, 14-15
fase I, 14-16, 14*f*, 18
fase II, 14*f*, 16-18
Metadona, 169*f*, 171*f*, 172-173, **174-175**, 174*f*
interacciones medicamentosas, 425*f*, 474
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
retiro, 174, 174*f*
Metahemoglobinemia, 565*f*, 566
Metales pesados, toxicidad, 562-564
terapia de quelación, 540, 566-567
METAMUCIL. *Véase Psyllium*
Metanefrina, 70, 76
Metanfetamina, 82-83, 105, **127-129**
Metanol
efectos adversos, 561
metabolismo, 561, 561*f*, 566
toxicidad, antídoto, 565*f*, 566
Metaproterenol, 69*f*, **81**
inhaladores de dosis medidas, eliminación, 341
Metazolamida, usos terapéuticos, 94*f*
Metenamina, 409*f*, 419*f*
infecciones del tracto urinario, 418-419, **419**
interacciones medicamentosas, 416, 416*f*, 419
Metenamina, mandelato, contraindicaciones, 419
Metformina, 301*f*, 308*f*, **309-310**, 314*f*
diabetes gestacional, 302
Meticilina, 382-383, 384*f*, 386
Staphylococcus aureus resistente a (MRSA), 382
fármacos utilizados en el tratamiento, 383, 391-392, 392*f*, 393, 398, 405, 407, 407*f*, 417, 417*f*
mecanismo de resistencia a antimicrobianos, 384
Staphylococcus aureus sensible a (MSSA), 383, 387
Staphylococcus aureus susceptible a (MSSA), 392, 392*f*
Staphylococcus epidermidis resistente a (MRSE), 391
N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor(es), 107
antagonista, 174
para enfermedad de Alzheimer, 108-109
Metilcelulosa
laxante, 360*f*, 361
tratamiento contra la diarrea, **360**, 360*f*
Metildopa, usos terapéuticos, 95
α-metildopa, 227*f*, 239
Metilendioximetanfetamina (MDMA), 127, 567-568, 567*f*
Metilfenidato, 82, 123, 128, **129-130**
Metilmercurio, orgánico, 563-564
Metilo, salicilato de, 525*f*, 532
Metilprednisolona, 331*f*, 358*f*, 513*f*
administración, 335*f*
asma, sistémica, 343
duración de la acción, 334*f*
efecto antiinflamatorio, 334*f*

propiedades antieméticas, 359
sodio de retención de efecto, 334*f*
terapia inmunosupresora, **523**
usos terapéuticos, 521, 545
Metilxantinas, **123**-**124**
Metimazol, 291*f*, 298-299
Metipranolol, usos terapéuticos, 94*f*
Metoclopramida, 164*f*, 358*f*, 359
Metohexital, para anestesia, 145
Metolazona, 232, 277*f*, 281, **284**
hipertensión, 227*f*
insuficiencia cardíaca, 193*f*
Metoprolol, 87*f*, **94**-**95**, 207*f*
acciones, 91*f*, 233
hipertensión, 227*f*
insuficiencia cardíaca, 193*f*, 200, 200*f*
lípidos séricos y, 93
receptor de especificidad, 97*f*
tratamiento
antianginoso, 219*f*, 222, 225*f*
antiarrítmico, 214
usos terapéuticos, 96, 96*f*-97*f*, 238, 464
vida media de eliminación, 90*f*
Metoprolol + hidroclorotiazida, 241*f*
Metotrexato, 481*f*, **486**-**488**, 487*f*, 526*f*
artritis reumatoide, **539**
con etanercept, 542, 542*f*
con inhibidor TNF, 541-542
efectos adversos, 262, 487-488
emético potencial, 357*f*
interacciones medicamentosas, 416, 418
leucovorina y, 485-486, 486*f*, 487
potencial mielosupresor, 485*f*
mecanismo de acción, 416, 482*f*, 486, 486*f*
potencial mielosupresor, 485*f*
propiedades inmunosupresoras, 539
usos terapéuticos, 416, 487
Metoxamina, 85*f*
Metronidazol, 441*f*, **442**-**443**, 442*f*-444*f*
costos, 374*f*
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
giardiasis, 453
interacciones medicamentosas, 257*f*, 443, 474
yodoquinol y, terapia combinada, 443, 444*f*
paromomicina y, terapia combinada, 443, 444*f*
penetración en SNC, 372
terapia para infección por *Helicobacter pylori*, 352
usos terapéuticos, 405, 442-443
MEVACOR. *Véase* Lovastatina
Mexiletina, 207*f*, **213**, 213*f*, 216, 216*f*
MEXITIL. *Véase* Mexiletina
MIACALCIN. *Véase* Calcitonina
Mialgia
fármacos utilizados en el tratamiento, 531
quinupristina/dalfopristina y, 406
Miastenia grave (MG), 55-56
anestesia y, 134
diagnóstico, 54
Micafungina, 429*f*, **436**

MICARDIS. *Véase* Telmisartán
MICARDIS HCT. *Véase* Telmisartán + hidroclorotiazida
MICATIN. *Véase* Miconazol
Michaelis, constante de (K_m), 13-14, 14*f*
Michaelis-Menten, cinética de, 13-14
Micobacterias, infecciones por, 421. *Véase también* Lepra; Tuberculosis
    fármacos utilizados en el tratamiento, 410. *Véase también* Antimicobacterianos, agentes
Micofenolato de mofetilo (MMF), 513*f*, **518-519**, 519*f*, 522*f*
    terapia inmunosupresora combinada, 514
Micofenolato sódico, 513*f*, **519**
Micofenólico, ácido, 519
Micólicos, ácidos, 422
Miconazol, 429*f*, 439
Micosis, 429
    cutánea, 429, 429*f*, **436-439**
    sistémica, 429, **429-436**, 429*f*
    subcutánea, 429, **429-436**, 429*f*
MICRONOR. *Véase* Norgestrel
Microorganismos, importancia médica, lista del código de color, 375, 376*f*
Microsomales oxidasas de función mixta. *Véase* Citocromo P450 (CYP)
Microsporum canis, 439
Microsporum spp., 437, 439
Microtúbulos, inhibidores, 481*f*, **499-501**, 500*f*
MICROZIDE. *Véase* Hidroclorotiazida (HCTZ)
MIDAMOR. *Véase* Amilorida
Midazolam, 111*f*
    agente preanestésico, 134
    anestesia, 114, 145
    concentración plasmática, vía de administración, 3*f*
    interacciones medicamentosas, 406*f*, 437*f*, 476
Midriasis, 53, 53*f*, 54, 60, 62-63
Mieloma múltiple, fármacos utilizados en el tratamiento, 499
Mielosupresión
    interferón y, 464-465
    quimioterapia inducida por fármacos, 485, 485*f*, 498-500, 508-509
Mientérico, plexo, 42
MIFEPREX. *Véase* Mifepristona (RU-486) Mifepristona (RU-486), 317*f*, **323**, 549*f*
    anticoncepción de emergencia, 325
    interrupción del embarazo, 549, 550*f*
MIFEPRIX. *Véase* Mifepristona (RU-486)
Miglitol, 301*f*, 308*f*, **311**, 314*f*
MIGRANAL. *Véase* Dihidroergotamina
Migraña, 156
    aguda, tratamiento sintomático, 555-556
    biológico de base, 555
    características clínicas, 554, 555*f*
    con aura, 555
    epidemiología, 554
    fármacos utilizados en el tratamiento, 549*f*, 557*f*, **554-556**
    profilaxis, 234, 556, 557*f*
        bloqueadores beta, 90, 92, 96*f*
        fármacos utilizados, 556, 557*f*
        propranolol, 92, 556, 557*f*
    propranolol, 92
    sin aura, 554-555
    sumatriptán, 92
    tipos, 554-555
Milrinona, 194*f*, 204*f*
Mineral, aceite, 360*f*, 361
Mineralocorticoide(s), 333-336, 334*f*

receptor de, 331, 333
síntesis, 331, 332*f*
Mínima
concentración alveolar (MAC), 137, 137*f*
concentración bactericida (MBC), 370, 370*f*, 371, 382
concentración inhibitoria (CMI), 370, 370*f*, 371
Minipíldora, 324
MINIPRESS. *Véase* Prazosina
Minociclina, 395*f*, 396-397, 397*f*
MINOCIN. *Véase* Minociclina
Minoxidil, 227*f*, 465
Mintezol. *Véase* Tiabendazol
Miocárdica
contractilidad, 194-197, 196*f*-195*f*
epinefrina y, 75-76, 76*f*
hipertrofia, en insuficiencia cardíaca, 197
isquemia, 219
Miocardio, infarto, 219
agudo, 243
fármacos utilizados en el tratamiento, 251, 260
profilaxis con antiembólicos, 256
anterior, hipertensión, 230*f*
elevación del segmento ST (STEMI), 221
fármacos utilizados en el tratamiento, 246, 248-249, 251, 258-259, 532-533
inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, terapia después, 199
profilaxis después de arritmia, bloqueadores beta, 90-93, 96*f*
propranolol, 92
reciente, y angina de pecho, tratamiento, 224*f*
recurrencia, prevención, fármacos utilizados, 247
sin elevación del segmento ST (NSTEMI), 221
tratamiento, 235
Miocarditis, toxicidad por digoxina, 204
Miochol-E. *Véase* Acetilcolina
Miopatía
estatinas y, 271
fibratos y, 273
Miosis, 52-53, 53*f*
morfina y, 170-171, 171*f*
Miositis, fibratos y, 273
MIOSTAT. *Véase* Carbacol
MIRAPEX. *Véase* Pramipexol
MIRENA. *Véase* Levonorgestrel
MIRILAX. *Véase* Polietilenglicol (PEG)
Mirtazapina, 151*f*, 153, **155**, 155*f*, 159*f*
Misoprostol, 351, 353*f*, **356**, **527**-**528**, 531, 549*f*
efectos citoprotectores, 356, 356*f*, 527
embarazo, categoría, 527
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*, 550
interrupción del embarazo, 549, 550*f*
mifepristona con, 323
Mitógenos, cinasa de proteína activada (MAPK), 28
Mitomicina, emético potencial, 357*f*
Mitótico, huso, 499
Mitoxantrona, 100*f*, 109
MMF. *Véase* Micofenolato de mofetilo (MMF)
MOBIC. *Véase* Meloxicam
Modafanil, 123, 128-129
Moexipril, para hipertensión, 227*f*
Moexipril + hidroclorotiazida, 241*f*
Mometasona, 335*f*, 349

Mometasona, furoato de, administración, 4
MONISTAT. *Véase* Miconazol
Monoamina(s), recaptación, cocaína y, 96-97
Monoaminooxidasa (MAO), 70, 71, 74, 76, 80, 157
actividad, 157-158, 158*f*
anfetamina y, 127
oxazolidinonas, 407
Monoaminooxidasa, inhibidores (IMAO), 151*f*, **157-159**, 159*f*-158*f*
alimentos que contengan tiramina y, 88-89, 158-159
interacciones con bupropión, 159
interacciones con los ISRS, 159
interacciones entre los alimentos, 88-89, 158-159
interacciones medicamentosas, 82-83, 104, 104*f*, 129, 157*f*, 158, 173, 173*f*, 174, 309*f*, 554
selectiva, 104
Monobactamas, 381*f*, 389*f*, 390, **390**
Monoclonal, anticuerpo(s) (MAb)
nomenclatura, 520, 520*f*
producción, 505, 519-520
terapia contra el cáncer, **505-507**
MONOPRIL HCT. *Véase* Fosinopril + hidroclorotiazida
MONOPRIL. *Véase* Fosinopril
Montañas Rocosas, fiebre manchada de las, fármacos utilizados en el tratamiento, 396*f*
Montelukast, 339*f*, 344, 344*f*, 349, 527
Moraxella catarrhalis, fármacos utilizados en el tratamiento, 402, 402*f*, 410
Morfina, 17, 169, 169*f*, **170-173**, 171*f*-173*f*
liberación prolongada de formulaciones, 2
potencial para la dependencia de, 124*f*
relación de dosis letal a dosis eficaz, 112*f*
retiro, 173-174, 174*f*
reversión (antagonismo), naloxona y, 178, 178*f*
vida media, 2
Morfina-6-glucurónido, 17
Motoras, neuronas, 41-42
MOTRIN. *Véase* Ibuprofeno
Movimiento, mal de
debido a náuseas, tratamiento, 164, 164*f*
fármacos utilizados en el tratamiento, 358, 552, 552*f*
prevención, 62, 62*f*
MOVIPREP. *Véase* Polietilenglicol (PEG)
Moxifloxacina, 409*f*, 410, **412**, 412*f*, 413
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
tuberculosis, 427
6-MP. *Véase* 6-mercaptopurina (6-MP)
MS CONTIN. *Véase* Morfina
mTOR. *Véase* Mamíferos, objetivo de rapamicina (mTOR)
MTX. *Véase* Metotrexato
Mucor spp., fármacos utilizados en el tratamiento, 435
Mucosa, agentes de protección, 351*f*, **357**
MULTAQ. *Véase* Dronedarona
Muromonab-CD3, 513*f*, **520-521**, 522*f*
Muscarina, 50
Muscarínicos
agonistas, 51
antagonistas, 51, 63*f*
receptores, 25, 43*f*, 49, **50-51**, 50*f*
bloqueo, por antidepresivos tricíclicos, 156-157
Muscular, contracción, receptores activados por ligando y, 27
Musculares, trastornos, diazepam para, 113
Músculo
cardíaco, contracción

digoxina y, 201, 201*f*, 202, 202*f*
fisiología, 194-197
liso, relajación
nitratos y, 220*f*, 221
regulación, 73, 73*f*
MUSTARGEN. *Véase* Mecloretamina
Muy baja densidad, lipoproteínas (VLDL), 265, 266*f*
MYAMBUTOL. *Véase* Etambutol
MYCAMINE. *Véase* Micafungina
Mycobacterium avium-intracellulare, 402, 424, 427-428
Mycobacterium kansasii, 423-425
Mycobacterium leprae, 427
Mycobacterium tuberculosis, 421-425
fármacos utilizados en el tratamiento, 407
resistente
a fármacos, 422, 422*f*
a rifampicina, 377
Mycoplasma pneumoniae, 396*f*, 402*f*, 411*f*
MYCOSTATIN. *Véase* Nistatina
MYDRIACYL. *Véase* Tropicamida
MYFORTIC. *Véase* Micofenolato sódico
MYKROX. *Véase* Metolazona
MYLERAN. *Véase* Busulfán
MYOCHRYSINE. *Véase* Sales de oro
MYSOLINE. *Véase* Primidona
MYTELASE. *Véase* Ambenonio

N

N_2O. *Véase* Nitroso, óxido
Nabumetona, 525*f*, **536**
Nadolol, 87*f*, 90*f*, **93-94**
  contraindicaciones, 233
  hipertensión, 227*f*
  profilaxis de migraña, 556
  receptor de especificidad, 97*f*
  usos terapéuticos, 96*f*-97*f*
Nadolol + bendroflumetiazida, 241*f*
Nafarelina, 291*f*, 294, 294*f*
Nafcilina, 381*f*, 382-383, 384*f*, 385-386
NAFTc. *Véase* Nuclear, factor, células T activadas, citosólica (NAFTc)
Naftifina, 429*f*, **438**, 438*f*
NAFTIN. *Véase* Naftifina
Nalbufina, 169, 169*f*, 171*f*, **177**
NALFON. *Véase* Fenoprofeno
Nalidíxico, ácido, 409, 409*f*, 410
    infecciones del tracto urinario, 418-419
NALLPEN. *Véase* Nafcilina
Nalmefeno, 169*f*, 565*f*
Naloxona, 169*f*, 178*f*, 565*f*
  antagonista de los opiáceos, 145, 177, **178-179**
Naltrexona, 112*f*, 169*f*, 565*f*
  antagonista opiáceo, 179
  dependencia del alcohol, 120
NAMENDA. *Véase* Memantina
NAPROSYN. *Véase* Naproxeno
Naproxeno, 525*f*, **534-535**, 537*f*
  interacciones medicamentosas, 547
  migraña, 557*f*
  nefrotoxicidad de ciclosporina, 515
Naratriptán, 549*f*, 556
Narcan. *Véase* Naloxona
Narcolepsia, 128-130
Narcóticos, analgésicos. *Véase también* Opiáceos
    contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
    modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
    potencial para la dependencia, 124*f*
NARDIL. *Véase* Fenelzina
NAROPIN. *Véase* Ropivacaína
NASACORT AQ. *Véase* Triamcinolona
Nasal, inhalación de fármacos, 4
Nasal(es), descongestionante
    administración, 4
    rinitis alérgica, 348-349, 348*f*
NASALCROM. *Véase* Cromoglicato
Natalizumab, 100*f*, 110
Nateglinida, 301*f*, **308-309**, 308*f*, 314*f*
Náusea
  fármacos utilizados en el tratamiento, 552
  inducida
    por cotrimoxazol, 418
    por fluoroquinolona, 413
NAVANE. *Véase* Tiotixeno
NAVELBINE. *Véase* Vinorelbina
Nebivolol, 87*f*, **94-95**, 227*f*, 233
NEBUPENT. *Véase* Pentamidina
Necator americanus, 455, 457*f*

NECON 1/50. *Véase* Mestranol, noretindrona y
Nedocromil, inhaladores de dosis medidas, eliminación, 341
Nefazodona, 151*f*, **155**, 159*f*, 546
Nefritis, inducida por penicilina, 386
Nefrótico, síndrome, 280
NEGGRAM. *Véase* Nalidíxico, ácido
Neisseria gonorrhoeae
fármacos utilizados en el tratamiento, 383*f*, 387*f*-389*f*, 402*f*
resistencia a penicilina, 377*f*
Neisseria meningitidis, 383*f*, 389*f*
Neisseria spp., 383*f*, 387, 387*f*-389*f*, 402*f*
Nelfinavir (NFV), 312, 462*f*, 475, **477**, 478*f*
Nematodos, **455**-**456**, 455*f*-457*f*
NEMBUTAL. *Véase* Pentobarbital
NEMEX. *Véase* Pamoato de pirantel
Neoestriado, en enfermedad de Parkinson, 101-102, 102*f*
NEO-FRADIN. *Véase* Neomicina
Neomicina, 395*f*, 400-401
NEORAL. *Véase* Ciclosporina
Neostigmina, 47*f*, **55**, 57*f*, 65-66, 401
NEO-SYNEPHRINE. *Véase* Agonistas adrenérgicos, α; Fenilefrina
Nervioso, gas, antídoto, 565*f*
Nervioso, sistema, 37, 291
anestesia y, 134
divisiones funcionales, 37-38, 37*f*
organización, 37, 37*f*
Nerviosos, agentes, 56-57
NESACAINE. *Véase* Cloroprocaína
Neumonía
atípica, fármacos utilizados en el tratamiento y 402*f*
fármacos utilizados en el tratamiento, 402*f*, 411
neumocócica, fármacos utilizados en el tratamiento, 383*f*
Neuraminidasa, inhibidores de la, **461**-**462**, 462*f*
Neuroblastoma, fármacos utilizados en el tratamiento, 509
Neurodegenerativas, enfermedades, 101-110
Neuroendocrino, sistema, 291
Neuroléptico(s), 161, **161**-**168**, 161*f*. *Véase también* Antipsicóticos
bloqueo de la acción alucinante de LSD, 131
Neurológicos, trastornos, y anestesia, 134
Neuromuscular, unión (UNM)
neurotransmisión, 44
receptores nicotínicos, 51
Neuromusculares, bloqueo de fármacos, 59, 59*f*-60*f*, **64**-**67**, 65*f*-66*f*, 133, 133*f*
anestesia, 134*f*, 135, 146
competencia, antídoto, 55
despolarizante, 64, **66**-**67**, 67*f*
interacciones medicamentosas, 66, 448
no despolarizantes (competitivos), 65-66, 65*f*
Neuromusculares, enfermedades, y anestesia, 134
NEURONTIN. *Véase* Gabapentina
Neurotoxicidad, inducida por penicilina, 386
Neurotransmisión
ligando y receptores, 27
neuronas
adrenérgicas, 69-70
colinérgicas, 47-50, 49*f*
receptores acoplados a proteínas G, 27
segundos mensajeros, 45, 45*f*
sistema nervioso
autónomo, 42-45, 42*f*

central, 99
Neurotransmisor(es), 42-45, 42*f*-43*f*
absorción o liberación, fármacos que afectan, 87*f*, 96
excitatorios, 100, 100*f*
inhibitoria, 100, 101*f*
liberación, 7
inducida por la nicotina, 64, 64*f*
monoaminooxidasa (MAO) y, 157-158, 158*f*
recaptación, inhibición por antidepresivos tricíclicos, 156
respuesta terapéutica a antidepresivos, 151
sistema nervioso central, 99-100, 100*f*-101*f*
tipos, 43
Neutral
protamina Hagedorn (NPH). *Véase* NPH, insulina
protamina lispro (NPL), insulina, 306
Neutropenia, 370
inducida por quimioterapia, 501, 509
Nevirapina (NVP), 406*f*, 462*f*, **473-474**, 474*f*, 476
NEXIUM. *Véase* Esomeprazol
NFV. *Véase* Nelfinavir (NFV)
Niacina, 265*f*, 268, **271-272**, 271*f*-272*f*, 274, 275*f*
NIASPAN. *Véase* Niacina
Nicardipina, 237, 237*f*
angina, 219*f*
emergencia hipertensiva, 465*f*, 466
hipertensión, 227*f*
NICLOCIDE. *Véase* Niclosamida
Niclosamida, 455*f*, **459**, 459*f*
NICODERM. *Véase* Nicotina
NICODERM CQ. *Véase* Nicotina
NICORETTE. *Véase* Nicotina
Nicotina, 59*f*, 63*f*, **64**, 64*f*, 123, **124-125**, 124*f*-125*f*
chicle de, 125, 125*f*
concentración de la sangre
chicle de nicotina, 125, 125*f*
de fumar, 125, 125*f*
parche transdérmico de nicotina, 125, 125*f*
parche transdérmico, 4, 4*f*, 125, 125*f*
Nicotinamida, 271
Nicotínico, ácido. *Véase* Niacina
Nicotínicos, receptores, 26*f*, 27, 43*f*, 49, 50*f*, **51**, 63
anestésicos inhalados y, 139
NICOTROL, inhalador. *Véase* Nicotina
NIFEDIAC. *Véase* Nifedipina
Nifedipina, 236-237, 237*f*
hipertensión, 227*f*
interacciones medicamentosas, 406*f*
metabolismo, 16
terapia antianginosa, 219*f*, **223**
Nifurtimox, 441*f*, **451**, 451*f*
NILANDRON. *Véase* Nilutamida
Nilutamida, 318*f*, 329, 482*f*, **505**
NIMBEX. *Véase* Cisatracurio
Niño(s)
administración de anestésicos locales, 149
aspirina contraindicada en, 534
depresión, tratamiento farmacológico, 153
intoxicación con salicilato, 534
síndrome de Reye en, 534
Nisoldipino, 227*f*, 237

Nistatina, 429*f*, **439**
Nitazoxanida, 441*f*, 453
Nitratos
efectos sobre el músculo liso, 220*f*, 221
insuficiencia cardíaca, 200
orgánicos, 219*f*-220*f*, **221**-**222**, 221*f*, 225*f*
interacciones medicamentosas, 364
tratamiento antianginoso, 219, 219*f*, **221**-**222**, 225*f*
Nítrico, óxido (NO), 52
efecto vasodilatador, 234
en erección del pene, 363, 364*f*
plaquetas y, 244, 244*f*
Nitritos, efectos sobre el músculo liso, 220*f*
NITRO-BID. *Véase* Nitroglicerina NITRO-DUR. *Véase* Nitroglicerina Nitrofurantoína, 409*f*
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
infecciones del tracto urinario, 418-419, **419**
Nitrógeno, mostaza de, 496. *Véase también* Mecloretamina
Nitroglicerina, 219*f*, 221
administración
sublingual, 5*f*
transdérmica, 4
efectos
adversos, 222
cardiovasculares, 221
farmacocinética, 221, 221*f*
interacciones medicamentosas, 364
mecanismo de acción, 220*f*, 221
metabolismo, 9
terapia antianginosa, 220, 225*f*
tolerancia, 222
NITROLINGUAL. *Véase* Nitroglicerina
NITROPRESS. *Véase* Sodio, nitroprusiato de
Nitroprusiato, 465, 465*f*, 466, 568
Nitroso, óxido, 133, 133*f*, **141**-**143**
acciones, 136
anestésicos halogenados, coadministración, 141
concentración alveolar mínima (MAC), 137, 137*f*
concentración en sangre alveolar, con el tiempo, 139*f*
difusión de hipoxia, 143
efecto del segundo gas, 141
efectos sobre el feto, 134
lavado de, 139
opiáceos y, combinación, 145
oxígeno y, coadministración, 141-143
sangre/gas, coeficiente de partición, 138*f*
solubilidad en sangre, 138
ventajas y desventajas, 147*f*
Nitrosoureas, 482*f*, **498**, 498*f*
potencial mielosupresor, 485*f*
NITROSTAT. *Véase* Nitroglicerina
Nizatidina, 351*f*, **352**-**354**, 531, 554
NIZORAL. *Véase* Ketoconazol
NNRTI. *Véase* No nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI)
No Doz. *Véase* Cafeína
No esteroideos, antiinflamatorios (AINE), 525*f*, **529**-**536**, 537*f*
acciones, 530-531, 530*f*
contraindicaciones, en insuficiencia cardíaca, 197
efecto antiplaquetario, 531
efectos
adversos, 529, 533-534

gastrointestinales, 531, 533
renales, 531, 532*f*
respiratorios, 533
enfermedad de úlcera péptica, 351
farmacocinética, 532-533
gota, 545
mecanismo de acción, 526, 527*f*, 529
migraña, 555
propiedades
analgésicas, 530, 530*f*, 531
antiinflamatorias, 530, 530*f*, 531
antipiréticas, 530, 530*f*, 531
úlceras por, 355-356, 527
protección contra, 527
usos terapéuticos, 169, 531-532
ventajas y desventajas terapéuticas, 537*f*
No gonocócica, uretritis, 396*f*
no Hodgkin, linfoma (LNH), 490, 499-500, 502, 505-506
No lineal, cinética, 14
No linfocítica (mieloide), leucemia, fármacos utilizados en el tratamiento, 492
No nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI), 462*f*, 470, 470*f*, **473-475**
primera generación, 473-474
segunda generación, 474-475
No pequeñas, células, cáncer de pulmón, fármacos usados en el tratamiento, 500
Nocardia spp., 389*f*, 414, 417
NOLVADEX. *Véase* Tamoxifeno
NORDITROPIN. *Véase* Somatropina
Norelgestromina, parche anticonceptivo transdérmico, 324
Norelgestromina con etinilestradiol, 317*f*
Norepinefrina, 69*f*, **78-79**
agonistas beta y, 95
almacenamiento en vesículas, 70, 71
anfetaminas y, 127-128, 128*f*
antagonistas adrenérgicos y, 88, 88*f*
bloqueadores de absorción, 75, 152*f*
destinos recapturados, potencial, 70
efectos
adversos, 79
cardiovasculares, 78, 78*f*
eliminación de la brecha sináptica, 70, 71*f*
estructura, 74*f*
farmacocinética, 78
interacciones medicamentosas, 83
liberación, 70, 71, 72, 73*f*, 75, 96
mecanismo de acción, 75, 75*f*
metabolismo, 70, 71
monoaminooxidasa (MAO) y, 157-158, 158*f*
neurotransmisor, 43, 43*f*, 44-45, 69-70
propiedades, 74
recaptación, 96, 156
receptor de la especificidad, 71-72, 72*f*, 73, 85*f*
respuesta terapéutica a antidepresivos, 151
secreción, 38, 40
síntesis, 69, 71*f*
unión a receptores, 70, 71*f*
usos terapéuticos, 78, 85*f*
Noretindrona, 317*f*, 322
anticonceptivo con sólo progestina (mini-píldora), 324
anticonceptivos orales, 324
Noretindrona, acetato de, 317*f*, 322, 324

Norfloxacina, 409, 409*f*, **410**, 411*f*, 412, 412*f*
Norgestimato, 317*f*, 322-324
Norgestrel, 322, 324
NORINYL 1 + 50. *Véase* Mestranol, noretindrona y Normeperidina, 173-174
Normetanefrina, 70, 76
NOROXIN. *Véase* Norfloxacina
NORPACE. *Véase* Disopiramida
NORPRAMIN. *Véase* Desipramina
NOR-QD. *Véase* Norgestrel
Nortestosterona, efectos adversos, 326
Nortriptilina, 151*f*, **155-157**, 159*f*
NORVASC. *Véase* Amlodipino
NORVIR. *Véase* Ritonavir
NOVALDEX. *Véase* Tamoxifeno
NOVANTRONE. *Véase* Mitoxantrona
NOVOCAÍNA. *Véase* Procaína
NOVOLIN N. *Véase* NPH, insulina, suspensión
NOVOLIN R. *Véase* Insulina, regular
NOVOLOG. *Véase* Insulina, aspart
NOXAFIL. *Véase* Posaconazol
NPH, insulina, 305-306, 305*f*
    suspensión, 301*f*
NPL, insulina, 306
NUBAIN. *Véase* Nalbufina
Nuclear, factor, células T activadas, citosólica (NAFTc), 514, 515*f*
Nucleósidos, análogos. *Véase también* Abacavir (ABC); Didanosina (ddI); Lamivudina; Estavudina (d4T); Tenofovir; Zalcitabina (ddC); Zidovudina
    efectos adversos, 473
Nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI), **470-473**, 470*f*
NUCTNTA. *Véase* Tapentadol
NuLYTELY. *Véase* Polietilenglicol (PEG)
NUVIGIL. *Véase* Armodafinilo
NVP. *Véase* Nevirapina (NVP)
NYDRAZID. *Véase* Isoniazida

O

Obesidad, fármacos para, 363*f*, **367-368**
Obsesivo-compulsivo, trastorno (TOC), 152-153
Octreótido, 291*f*, **294**
Ofloxacina, 409*f*, 410, 412, 412*f*, 413, 413*f*
OKT3. *Véase* Muromonab-CD3
Olanzapina, 161*f*, 162-164, 167*f*
    estabilizador del ánimo, 159
Olanzapina, pamoato de, 165
Olfato, receptores acoplados a proteínas G, y 27
Olmesartán, para hipertensión, 227*f*
Olmesartán + hidroclorotiazida, 241*f*
Omalizumab, 339*f*, **345**, 346*f*-347*f*
Omega-3, ácidos grasos, 265*f*
Omeprazol, 353*f*, **354-355**, 531, 550
    + bicarbonato de sodio, 355
    enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
    interacciones medicamentosas, 16, 355
    recubrimiento entérico, 2
OMNICEF. *Véase* Cefdinir
OMNIPEN. *Véase* Ampicilina
Onchocerca volvulus, 456, 457*f*
Oncocercosis, 456, 457*f*
Oncovin, 499-500. *Véase también* Vincristina
Ondansetrón, 351, 358-359, 358*f*

agente preanestésico, 134
ONGLYZA. *Véase* Saxagliptina
Onicomicosis, fármacos usados en el tratamiento, 437-439
«On-off», fenómeno, 103-104
ONXOL. *Véase* Paclitaxel
OPANA. *Véase* Oximorfona
Opiáceo(s)
agonista-antagonista, mezclado, 169*f*, 176-177
agonistas
débil, 170
fuerte, 169*f*, **170**-**176**
moderado, **176**
moderado/bajo, 169*f*
μ (mu) del receptor, mecanismo de acción, 170*f*
parcial, 169*f*, 176-177
antagonista, 169, 169*f*, **178**-**179**
antídoto, 565*f*
definición, 169
Opiáceos, 169, 169*f*
anestesia, 133*f*, **145**
antagonista, 145
dependencia, tratamiento, 177, 177*f*, 178
efectos
adversos, 145
gastrointestinales, 171
inductores del sueño, 171
respiratorios, 134
mecanismo de acción, 169
migraña, 555, 557*f*
preanestésicos agentes, 133*f*, 134, 134*f*
propiedades analgésicas, 135, 170-171, 171*f*
retiro, 174, 174*f*, 179, 179*f*
soluble en grasa, 172
Opiáceos, síndrome de abstinencia de, 179, 179*f*
Opioides, receptores, 169-170, 170*f*
δ (delta), 169
κ (kappa), 169
μ (mu), 169, 170*f*
Óptica, neuritis, antimicobacterianos y, 424, 426
Oral
administración de fármacos, 1-2, 2*f*, 5*f*
biodisponibilidad y, 9, 9*f*
dosis fija/tiempo fijo, regímenes, 22, 22*f*
inhalación de fármacos, 4
Orales, anticonceptivos
cáncer y, 326
ciclo extendido, 324
combinación, 323-324
continuo, 324
contraindicaciones, 326
efectos
adversos, 326
cardiovasculares, 326
metabólicos, 326
estrógeno/progestina, 323-324
interacciones medicamentosas, 399, 425*f*, 474
lípidos séricos y, 326
minipíldora, 324
monofásica, 323
progestinas, 322

sólo de progestina, 324
trifásico, 323-324
Orales, hipoglucemiantes, 301*f*, **307**-**309**, 308*f*
ORAMORPH. *Véase* Morfina
ORAP. *Véase* Pimozida
ORAPRED. *Véase* Prednisolona
ORENCIA. *Véase* Abatacept
Organofosforados, 56
insecticidas, toxicidad, 560-561, 566
antídoto, 565*f*
Órganos, trasplante, fármacos utilizados, 513. *Véase también* Inmunosupresores
Oriental, duela hepática, 458*f*
Orina
acidificación, eliminación de fármacos, 18
alcalinización, eliminación de fármacos, 18
composición
acetazolamida y, 287, 287*f*
cambios inducidos por diuréticos, 288*f*
diuréticos ahorradores de potasio, 286, 286*f*
diuréticos de asa y, 284, 284*f*
factores que afectan, 277-279
tiazidas y, 282, 282*f*
pH
eliminación de fármacos, 18
factores que afectan, 277-279
volumen, diuréticos y, 288*f*
Orlistat, 363*f*, **367**-**368**, 367*f*
Oro, toxicidad de, antídoto, 565*f*
Orquiectomía, 501
ORTHO EVRA. *Véase* Norelgestromina con etinilestradiol
ORTHOCLONE OKT3. *Véase* Muromonab-CD3
Ortostática, hipotensión
adrenérgica inducida por antagonistas, 88-89, 89*f*
antidepresivos tricíclicos relacionados, 157
antipsicóticos, 164
inducida por tiazidas, 283
ORUDIS. *Véase* Ketoprofeno
Ósea
densidad. *Véase también* Osteoporosis raloxifeno y, 321, 321*f*
remodelación, trastornos, fármacos para, 363*f*
Óseas, metástasis, fármacos utilizados en el tratamiento, 365
Oseltamivir, **461**-**462**, 462*f*-461*f*, 469*f*
OSMITROLL. *Véase* Manitol
Osmóticos, diuréticos. *Véase* Diuréticos, osmóticos
Osteoartritis, fármacos usados en el tratamiento, 531, 535-536
Osteoporosis
acetato de medroxiprogesterona y, 323
cambios en la morfología ósea, 365, 365*f*
fármacos, 363*f*, **365**-**367**
inducida
por corticoesteroides, 523
por heparina, 254
prevención, 319, 319*f*, 365
relacionada con glucocorticoides, 336
Ovárica, insuficiencia, parto prematuro, tratamiento, 319
Ovario, cáncer
fármacos utilizados en el tratamiento, 500, 507-508
protección contra, anticonceptivos orales y, 326
Ovario poliquístico, enfermedad del, fármacos utilizados en el tratamiento, 310-311
Oxacilina, 381*f*, 382-383, 384*f*, 385

Oxálico, ácido, 561
Oxaliplatino, 482*f*
terapia contra el cáncer, **507**-**508**
OXANDRIN. *Véase* Oxandrolona
Oxandrolona, 317*f*, 328
Oxaprozina, 525*f*, **535**, 537*f*
Oxazepam, 111*f*, 114, 114*f*
Oxcarbazepina, 181*f*, 184, 185, 191*f*
Oxibutinina, 59*f*, 63
usos terapéuticos, 63*f*
Oxicam, derivados, **535**, 537*f*
Oxicodona, 169*f*, **175**-**176**
efectos analgésicos, 171*f*
Oxiconazol, 429*f*, 439
Oxidasa de función mixta, 424, 443, 447
Oxígeno
afinidad de unión de la hemoglobina *vs* monóxido de carbono, 564, 564*f*
terapia, intoxicación por monóxido de carbono, 564, 565*f*
Oximetazolina, **81**, 85*f*
administración, 4
rinitis alérgica, 348-349
Oximorfona, 169*f*, **176**
OXISTAT. *Véase* Oxiconazol
Oxitocina, 84*f*, 291*f*, 295, **296**, 296*f*
OXYCONTIN. *Véase* Oxicodona
OXYTROL. *Véase* Oxibutinina

P

P450, sistema. *Véase* Citocromo P450 (CYP)
PABA. *Véase p*-aminobenzoico, ácido
PACERONE. *Véase* Amiodarona
Paclitaxel, 28, 481*f*, **500**-**501**, 501*f*
Paget, enfermedad de, fármacos utilizados en el tratamiento, 365
Paliperidona, 161*f*, 165
Paliperidona palmitato, 165
PALMELOR. *Véase* Nortriptilina
Palonosetrón, 358-359, 358*f*
Pamidronato, 363*f*, **365**-**366**, 366*f*
Pamoato de pirantel, **455**-**456**, 455*f*, 457*f*
Páncreas
cáncer, fármacos utilizados en el tratamiento, 493
células
beta, 301-303
alfa, 301
Pancreatitis, inducida por fármacos, 313
Pancuronio, 59*f*, 65-66, 66*f*
Pánico, trastorno, 152, 156
tratamiento farmacológico, 112-113
Pantoprazol, 351*f*, **354**-**355**, 531
Papiloma humano, virus (VPH), fármacos utilizados para tratamiento, 469*f*
Paraaminobenzoico, derivados del ácido, desde anestésicos locales, 148, 149*f*
Paraaminosalicílico, ácido, tuberculosis, 426, 426*f*
PARACETAMOL. *Véase* Acetaminofén
Paracoccidioidomicosis, 434
Paragonimiasis, 458*f*
Paragonimus westermani, 458*f*
Paralíticos. *Véase* Neuromusculares, bloqueo de fármacos
PARAPLATIN. *Véase* Carboplatino
Parasimpáticas, neuronas, 38-39
Parasimpático, sistema nervioso, 37*f*, 38-39

características, 41-42, 41*f*
funciones, 39*f*, 40, 40*f*
Parasimpaticomiméticos, agentes, 50-51. *Véase* también Colinérgicos, agonistas
Parasimpatolíticos. *Véase* Colinérgicos, antagonistas
Parásitos intestinales, 455, 457*f*
Paratión, 56
PARCOPA. *Véase* Levodopa (con carbidopa)
Pared celular, inhibidores, 381, **381-394**, 381*f*-382*f*. *Véase también* Carbapenems; Cefalosporinas; β-lactamasa(s), inhibidores, + combinaciones de anti-bióticos; Monobactamas; Penicilina(s)
lactámicos beta como, 399
Paregórico, para diarrea, 171
Parenteral, vía, administración del fármaco, 2-3, 2*f*-3*f*
Parestesias, inducidas por isoniazida, 423
Parkinson
como síntomas, fármacos antipsicóticos, 166
fármacos contra, 99*f*, 102-108
Parkinson, enfermedad de
etiología, 101-102
fármacos utilizados en el tratamiento, 99*f*, 102-108, 462
tratamiento, 63, 102-108, 190
Parkinsonismo, secundario, 102
PARLODEL. *Véase* Bromocriptina
PARNATE. *Véase* Tranilcipromina
Paro cardíaco, adrenalina para, 77
Paromomicina, 441*f*-442*f*, 443, **444**, 444*f*
Paroxetina, 93, **151-154**, 151*f*, 159*f*
Parque, nucleótidos, 382
PASER. *Véase* Aminosalicílico, ácido
Pasiva, difusión, 6, 6*f*
PAVULON. *Véase* Pancuronio
PAXIL. *Véase* Paroxetina
PC RUBRAMYCIN. *Véase* Vitamina B_{12} (cianocobalamina)
PCP. *Véase* Fenciclidina (PCP, polvo de ángel)
PDE. *Véase* Fosfodiesterasa (PDE)
Peces, tenia de, 459*f*
PECK, sigla, 387
PEDIAPRED. *Véase* Prednisolona
Peginterferón-α2a, 464
+ ribavirina, 464
Peginterferón-α2b + ribavirina, 464
PEG-INTRON. *Véase* Interferón
Pegvisomant, 291*f*, 294
Pelo, deposición de fármacos en, 18
Pélvica, enfermedad inflamatoria, 396*f*
Penbutolol, 87*f*
Penciclovir, 461*f*, **468**, 468*f*-469*f*
Pene, erección, mecanismo de, 363, 364*f*
Penicilina, proteínas de unión a (PBP), 378, 381-382
resistencia a penicilina, 384
Penicilina G, 370, 381*f*, 382, 383*f*-384*f*, 385-386
aminoglucósidos y, combinados, 399, 399*f*
biodisponibilidad, 9
Penicilina V, 381*f*, 382, 384*f*, 385
Penicilina(s), 375, 375*f*, **381-386**, 381*f*
absorción, 385
ácido, estabilidad de, 384*f*
administración, 385, 385*f*
alergia a, y alergia a cefalosporinas, 389
aminoglucósidos, 484
antiestafilocócica, 382-383, 384*f*

antiseudomónica, 383-384, 383*f*-384*f*, 399*f*
carga de sodio y potasio, 386
diarrea por, 386
distribución, 385, 385*f*
efectos adversos, 386, 386*f*
espectro
antibacteriano, 382-385
extendido, 383, 384*f*
estabilidad a penicilinasa, 384*f*
excreción, 385, 385*f*
farmacocinética, 385
formas de depósito, 385
índice terapéutico, 35, 35*f*
interacciones medicamentosas, 278, 385, 547
mecanismo de acción, 381-382
metabolismo, 385, 385*f*
natural, 382, 384*f*
nefritis por, 386
neurotoxicidad por, 386
penetración en el LCR, 372, 385, 385*f*
reacciones de hipersensibilidad, 378, 386, 386*f*
resistencia a, 383, 484
resistentes a penicilinasa, 382-383, 385
seguridad, 373
semisintética, 382
toxicidad hematológica por, 386
usos terapéuticos, 402*f*
D-penicilamina, 526*f*, 540
Penicilinasa, 377*f*, 378, 382-384, 384*f*
Penicillium chrysogenum, 382
Peniciloico, ácido, 386
PENLAC. *Véase* Ciclopirox
PENNSAID. *Véase* Diclofenaco
Pentamidina, 441*f*, **450**-**451**, 450*f*
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
Pentazocina, 169*f*, 171*f*, **177**
Pentobarbital, 117, 117*f*, 121*f*, 568. *Véase también* Barbitúricos
PENTOTAL. *Véase* Tiopental
Pentoxifilina, 243*f*, **263**
PEPCID. *Véase* Famotidina
Pepsina, 356
Péptica, úlcera, enfermedad de
fármacos utilizados en el tratamiento, **351**-**357**, 351*f*, 352, 355, 550
metilxantinas y, 124
patogénesis, 351
Peptidoglucanos, síntesis de la pared celular bacteriana, penicilinas y, 381-382 y 382*f*
PEPTO-BISMOL. *Véase* Bismuto, compuestos de; Bismuto, subsalicilato de
Peptococcus spp., 389*f*
Peptostreptococcus spp., 389*f*
Percutánea, intervención coronaria, complicaciones, prevención, fármacos utilizados, 248-249, 249*f*, 255
PERFORMIST. *Véase* Formoterol
Periférica
enfermedad arterial, fármacos utilizados en el tratamiento, 248
neuritis, inducida por isoniazida, 423
neuropatía, inducida por quimioterapia, 500-501
resistencia vascular
regulación, 73, 73*f*
antagonistas α-adrenérgicos y, 87, 88*f*, 89
isoproterenol, 79, 79*f*-80*f*
epinefrina y, 76, 76*f*

norepinefrina, 78, 78*f*
propranolol, 91, 91*f*
tiazidas y, 282
Periférico, sistema nervioso (SNP), 37, 37*f*
Permeable, conducto arterioso (PDA), ibuprofeno para, 535
Perniciosa, anemia, 262
Peroxisoma proliferador activado del receptor(es) (PPAR), 272
Perro, tenia del, 459*f*
PERSANTINE. *Véase* Dipiridamol
PFIZERPEN. *Véase* Penicilina G
P-glucoproteína
absorción del fármaco y, 8, 8*f*, 514, 518
funciones, 8
inhibidores de la proteasa y, 475
resistencia a múltiples fármacos, 485, 485*f*
pH
absorción del fármaco y, 7-8
acción anestésica local y, 148
urinario
eliminación de drogas, 18
factores que afectan, 277-279
PHENERGAN. *Véase* Prometazina
Piel, deposición farmacológica, 18
Pielonefritis, fármacos usados en el tratamiento, **418-419**
PIH. *Véase* Prolactina, hormona inhibidora (PIH) Píldora del día después, 325
Pilocarpina, 47*f*, 51, 51*f*, **53-54**, 53*f*, 57*f*, 94, 94*f*
Pilosas, células, leucemia de, 464, 464*f*, 469*f*, 490, 511
Pimozida, 161*f*
interacciones medicamentosas, 437*f*
de Tourette, 165
Pindolol, 87*f*, **95**, 95*f*, 97*f*
contraindicaciones, 222
vida media de eliminación, 90*f*
Pineal, glándula, secreción de melatonina por, 119-120
Pioglitazona, 301*f*, 308*f*, **310-311**, 314*f*
Piperacilina, 381*f*, 383*f*-384*f*, 385-386, 399*f*
Piperacilina/tazobactam. *Véase* Tazobactam + piperacilina
PIPRACIL. *Véase* Piperacilina
Pirazinamida, 421*f*, **425**, 425*f*-426*f*
tuberculosis, 422, 422*f*
Pirbuterol, 69*f*, 85*f*
inhaladores de dosis medidas, eliminación, 341
Pirenzepina, 51, 60
Piretroides, toxicidad, 561-562
Piridostigmina, 47*f*, **56**, 65-66
Piridoxina (vitamina B_6)
deficiencia, inducida por isoniazida, 423
interacciones medicamentosas, 104, 104*f*
Pirimetamina, 409*f*, 416, 441*f*, **449**. *Véase también* Sulfadiazina, y pirimetamina
efectos adversos, 262
sitios de acción, 445*f*
toxoplasmosis, 453
Pirógenos, 530
Piroxicam, 525*f*, **535**, 537*f*
Pitavastatina, 265*f*, 269
Plaguicidas, toxicidad, 561-562
PLAN B ONE-STEP. *Véase* Levonorgestrel
Plaqueta(s)
adhesión de, 244*f*, 245
aspirina y, 531, 531*f*, 532-533

descansando, 244-245, 244*f*, 246*f*
respuesta a la lesión vascular, 243-246
Plaquetaria
activación, 244*f*, 245, 246*f*
agregación, 244*f*, 246, 246*f*
Plaquetarios, antiagregantes, 243, **246-250**
Plaquetas y fibrina, tapón de, formación, 244*f*-245*f*, 246
Plaquetas, factor activador de (PAF), 245, 245*f*
Plasma
compartimento de, distribución de fármacos, 11-12, 12*f*
concentración farmacológica (Cp), 12, 13*f*
niveles de células sanguíneas, glucocorticoides y, 332
Plasmáticas, proteína(s), fármaco de unión a, distribución farmacológica, 11
Plásmido(s), resistencia a antimicrobianos y, 377, 377*f*, 484
Plasmina, 245*f*, 246
formación, estimulación de fármacos por trombolítico, 257, 257*f*
Plasminógeno, activación del, mediante trombolíticos, 257, 257*f*
Plasmodium falciparum, 445-446, 445*f*, 447, 449
resistente a cloroquina, 448, 449*f*
resistente a múltiples fármacos, 448-449
Plasmodium malariae, 445, 449
Plasmodium ovale, 445-446
Plasmodium spp., resistencia a fármacos, 446, 448
Plasmodium vivax, 445-447
Plata
nitrato de, usos terapéuticos, 383*f*
sulfadiazina de, 409*f*, 415
Platino, complejos de coordinación de, terapia contra el cáncer, **507-508**
PLATINOL. *Véase* Cisplatino
PLAVIX. *Véase* Clopidogrel
PLENDIL. *Véase* Felodipina
PLETAL. *Véase* Cilostazol
Plomo
efectos
gastrointestinales, 563, 563*f*
en SNC, 562-563, 563*f*
en sangre, 563, 563*f*
terapia, 565*f*, 566
toxicidad, 562-563, 563*f*
Pneumocystis carinii, 450
Pneumocystis jiroveci, neumonía por, 450
fármacos utilizados en el tratamiento, 417, 417*f*, 418
pacientes infectados por VIH (SIDA), dapsona para, 427
Poiquilotermia, 164
Policíclicos, antidepresivos. *Véase también* Tetracíclicos, antidepresivos; Tricíclicos, antidepresivos
efectos adversos, 159*f*
Policitemia vera, fármacos utilizados en el tratamiento, 263
Poliénicos, antibióticos, 430
Polietilenglicol (PEG), 360*f*, 361, 361*f*
Polvo de ángel. *Véase* Fenciclidina (PCP, polvo de ángel)
Polvo seco, inhaladores (IPS), 341, 343
Pomelo, zumo de, 16
PONTOCARE. *Véase* Tetracaína
Porfiria
aguda intermitente, fármacos contraindicados, 145
variegata, fármacos contraindicados, 145
Porinas, 377*f*, 378, 382, 409
Portador proteína(s), 6, 6*f*
Portal, presión arterial, aumento, 280
Posaconazol, 429*f*, **435-436**, 436*f*-437*f*

Posantibiótico, efecto (PAE), 375
Poscarga
convertidora de angiotensina-inhibidores de la enzima y, 198, 198*f*
diuréticos, 200
Posganglionares, neuronas, 38-39, 38*f*, 41-42, 41*f*, 43*f*
Postcoital, anticoncepción, 325
Posterior, hormonas de la hipófisis, 291*f*, **295**-**296**
administración, 292
Postsinápticas, neuronas, 99
Potasio
agotamiento, diuréticos y, 282-283, 285
canales de, bloqueadores, 207*f*
diuréticos ahorradores. *Véase* Diuréticos, ahorradores de potasio
equilibrio. *Véase también* Hiperpotasemia; Hipopotasemia
regulación renal, 277-279, 278*f*
exceso, inducido por penicilina, 386
excreción, diuréticos y, 288*f*
fuentes alimentarias, 283
Potencia, fármaco, 30-31, 30*f*, 31*f*
Potencial de acciones cardíacas, 194, 195*f*
PRADAXA. *Véase* Dabigatrán
Prader-Willi, síndrome de, fármacos utilizados en el tratamiento, 294
Pralidoxima, 47*f*, 56, 56*f*, 57, 565*f*
Pramipexol, 99*f*, 106-**107**, 107
Pramlintida, 301*f*, 303, **306**-**307**, 313
PRANDIN. *Véase* Repaglinida
Prasugrel, 243*f*, **247**-**249**
PRAVACHOL. *Véase* Pravastatina
Pravastatina, 265*f*, 269-270, 270*f*, 274
metabolismo, 16
Praziquantel, 455*f*, **458**, 459*f*
Prazosina, 87*f*, **89**-**90**
hipertensión, 158, 227*f*, 238
Preanestésicos, fármacos, 133, 133*f*-134*f*
administración conjunta, ventajas y desventajas, 134
Precarga
diuréticos y, 200
inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, 198, 198*f*
vasodilatadores y, 200
PRECEDEX. *Véase* Dexmedetomidina
PRECOSE. *Véase* Acarbosa
Prednisolona, 331*f*, 513*f*
duración de la acción, 334*f*
farmacocinética, 502
mecanismo de acción, 502
metabolismo, 335
retención de sodio, efecto, 334*f*
usos terapéuticos, 523
Prednisona, 100*f*, 331*f*, 482*f*, 513*f*
apetito por estimulación, 337
artritis reumatoide, efectos adversos relacionados con la dosis, 337, 337*f*
asma, oral, 343
duración de la acción, 334*f*
efecto antiinflamatorio, 334*f*
efectos
adversos, 502
linfocitolíticos, 502
esclerosis múltiple, 109
interacciones medicamentosas, 425*f*
mecanismo de acción, 502

retención de sodio, efecto, 334*f*
seguridad en el embarazo, 335
terapia
contra el cáncer, **501-502**
inmunosupresora, **523**
usos terapéuticos, 523
Preeclampsia, 466
Pregabalina, 169, 181*f*, 184, 185, **188**, 191*f*
Preganglionares, neuronas, 38-39, 38*f*, 41-42, 41*f*, 43*f*
Pregnenolona, síntesis de, 503
PREGNYL. *Véase* Humana, gonadotropina coriónica (hCG)
Prehipertensión, 228*f*, 229
Premenstrual
edema, 280
trastorno disfórico, 152
Presión arterial. *Véase también* Hipertensión; Hipotensión
anestésicos inhalatorios, 140-141, 142*f*
clasificación, 227, 228*f*
disminuida, respuesta fisiológica, 228, 229*f*
factores que afectan a las arterias, 228, 228*f*
nicotina y, 125
regulación, 40, 41*f*, 52, 73, 73*f*
α-adrenérgicos y antagonistas, 87, 88*f*-89
epinefrina y, 76, 76*f*
isoproterenol y, 79, 79*f*
mecanismos, 228, 228*f*-229*f*
norepinefrina y, 78, 78*f*
PREVACID. *Véase* Lansoprazol
PREVALITE. *Véase* Colestiramina
PREZISTA. *Véase* Darunavir (DRV)
PRH. *Véase* Prolactina, hormona liberadora (PRH)
Prilocaína, 148, 149*f*
PRILOSEC. *Véase* Omeprazol
PRIMACOR. *Véase* Milrinona
Primaquina, 441*f*, 445*f*, **446**, 446*f*, 449*f*
PRIMATENE MIST. *Véase* Epinefrina
PRIMAXIN. *Véase* Imipenem/cilastatina Primer orden
cinética de, 13-14, 14*f*
proceso de, definición, 12
Primer paso, metabolismo, 9, 9*f*
Primera dosis, efecto, antagonistas adrenérgicos, 89, 89*f*
Primidona, 130, 181*f*
PRINZIDE. *Véase* Lisinopril + hidroclorotiazida
PRISTIQ. *Véase* Desvenlafaxina
PRIVINIL. *Véase* Lisinopril
PROAIR HFA. *Véase* Agonistas adrenérgicos β; Albuterol
Probenecid, 526*f*
aprobación por los riñones, 17
contraindicaciones para, 547
efectos adversos, 467
gota, 545, 547
interacciones medicamentosas, 278, 283, 309*f*, 385, 471, 534, 534*f*, **547**
Procaína, 133*f*, 147*f*, 148, 149*f*
metabolismo, 16
penicilina G, administración, 385
Procainamida, 207*f*, 211*f*, **212**, 216, 216*f*
PROCAN. *Véase* Procainamida
Procarbazina, 482*f*, 485*f*
PROCARDIA. *Véase* Nifedipina
Prociclidina, 99*f*, 107-108

Proclorperazina, 161*f*, 164*f*, 358*f*
efectos adversos, 358
migraña, 555
propiedades antieméticas, 164, 164*f*, 358
PROCRIT. *Véase* Eritropoyetina
Profunda
estimulación cerebral (DBS), 190
trombosis venosa, 243
fármacos utilizados en el tratamiento, 252, 255-256, 258-260
prevención, fármacos utilizados, 255
Progestágenos, 317*f*, 322-323, 323*f*
Progesterona, 317*f*, **322-323**, 322*f*
Progestina(s)
androgénico, 323
anticoncepción de emergencia, 325
anticonceptivo con sólo progestina (mini-píldora), 324
anticonceptivos
mecanismo de acción, 325
orales, 323-324
efectos adversos, 323, 323*f*
farmacocinética, 323
implantes, para anticoncepción, 325
inyectable, para anticoncepción, 324-325
terapia contra el cáncer, 504
usos terapéuticos, 322-323
PROGLYCEM. *Véase* Diazóxido
PROGRAF. *Véase* Tacrolimus
Prolactina, **295**
acciones, 292*f*
hormona inhibidora (PIH), 292*f*
hormona liberadora (PRH), 292*f*
liberación, antipsicóticos y, 164
secreción, inducida por morfina, 171
PROLIA. *Véase* Denosumab
PROLIXIN. *Véase* Flufenazina
PROLOPRIM. *Véase* Trimetoprima
Prometazina, 164*f*, 549*f*, 552*f*, 553, 553*f*
prurito, 165
PRONESTYL. *Véase* Procainamida
Proopiomelanocortina, 292-293, 293*f*
Propafenona, 207*f*, **214**, 216, 216*f*
PROPECIA. *Véase* Finasteride
Propiltiouracilo (PTU), 291*f*, 298-299
Propionibacterium spp., fármacos utilizados en el tratamiento, 389*f*
Propiónico, ácido, derivados, 534-535, 537*f*
Propofol, 133*f*, 136, **144**, 147*f*
inducción de anestesia, 135, 144
Propranolol, 87*f*, **90-93**, 207*f*
acciones, 90-91, 91*f*, 233
bloqueo de isoproterenol, 91
broncoconstricción por, 91-93
contraindicaciones, 233
efecto protector de miocardio, 92
efectos
adversos, 92-93
cardiovasculares, 90-91, 91*f*, 92
especificidad del receptor, 97*f*
farmacocinética, 92, 234
hipertensión, 92, 227*f*
hipertiroidismo, 92

infarto de miocardio, 92
interacciones medicamentosas, 93, 425*f*, 537
mecanismo de acción, 95*f*
metabolismo de la glucosa y, 91
profilaxis de la migraña, 92, 556, 557*f*
retención de sodio por, 91
SNC, efectos mediados, 92-93
terapia antianginosa, 92, 219*f*, 222
tratamiento antiarrítmico, 208*f*, 214
usos terapéuticos, 92, 96*f*-97*f*, 208*f*, 299, 464
vasoconstricción periférica por, 91
vida media de eliminación, 90*f*
Propranolol + hidroclorotiazida, 241*f*
PROSCAR. *Véase* Finasterida
PROSOM. *Véase* Estazolam
Prostaciclina, 531
efecto vasodilatador, 234
plaquetas y, 244, 244*f*
Prostaglandina(s), **549**-**550**. *Véase también* Autacoides
acciones, 527
diuréticos y, 281, 286
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*, 356, 550
fármacos que afectan, 549*f*
interrupción del embarazo, 549
mediadores locales, 42, 526
PGE_1, 528
PGE_2, 530-531
efectos citoprotectores, 356
$PGF_{2\alpha}$, 527, 531
PGI_2, 527, 531
síntesis, 526-527
inhibición por aspirina, efectos renales, 531, 532*f*
vía ciclooxigenasa, 526, 527*f*
vía lipooxigenasa, 526-527, 527*f*
usos terapéuticos, 527-529, 549-550
Prostaglandinas como análogos, de actualidad, glaucoma, 94*f*
Próstata
cáncer, 295, 329, 504-505
infecciones de, 417*f*, 418
Prostática benigna, hiperplasia. *Véase* Benigna, hiperplasia prostática (HPB)
Prostatitis, 410, 416
PROSTIGMIN. *Véase* Neostigmina
Protamina, sulfato de, 34, 243*f*, 253-254, **261**, 565*f*
efectos adversos, 261
Proteasa, inhibidores, 462*f*, 470, **475**-**478**, 478*f*
efectos adversos, 475-476, 475*f*
fármacos
contraindicados, 476, 476*f*
que requieren modificaciones de dosis o uso cauteloso, 476-477, 477*f*
«impulsado», 476
interacciones medicamentosas, 16, 476, 546
mecanismo de acción, 470*f*, 475
resistencia a, 476
Proteína C, 251
Proteína cinasa, rendimiento cardíaco, 204, 204*f*
Proteína cinasa C (PKC), 27, 50
Proteína S, 251
Proteínas

catabolismo, glucocorticoides y, 332
fosforilación, 26*f*, 28, 28*f*, 50
inhibidores de la síntesis, **395**-**408**, 395*f*. *Véase* también Aminoglucósidos; Glicilciclinas; cetólidos; Macrólidos; Tetraciclinas
Prótesis, válvulas cardíacas
profilaxis antibiótica, 378*f*
profilaxis antiembólica, 249, 252, 256
Proteus mirabilis, 383*f*, 387, 387*f*, 411*f*, 417*f*
infección del tracto urinario, 418-419
Proteus spp., 383*f*, 387, 387*f*, 389*f*, 411*f*, 417*f*
indol positivo, 383*f*
PROTONIX. *Véase* Pantoprazol
PROTOPAM. *Véase* Pralidoxima
Protozoos, infecciones por, 441
Protriptilina, 151*f*, **156**-**157**, 159*f*
Protrombina, 250, 250*f*
tiempo de (PT), 256
PROVENTIL HFA. *Véase* Agonistas adrenérgicos, β
PROVERA. *Véase* Medroxiprogesterona
Providencia spp., 389*f*
PROVIGIL. *Véase* Modafanil
Próxima elección. *Véase* Levonorgestrel
Proximal
secreción tubular, 17, 17*f*
túbulo contorneado, 17*f*, 18, 18*f*, 277-278, 278*f*
PROZAC. *Véase* Fluoxetina
Prurito, prometazina para, 165
Pseudomonas aeruginosa, 382, 383*f*, 387, 387*f*-388, 389, 389*f*, 390, 399, 399*f*, 410, 411*f*
Pseudomonas spp., 383*f*, 387, 387*f*-388*f*, 389, 389*f*, 390, 399, 410, 411*f*
resistencia a antimicrobianos, 382, 389
Psicomotores, estimulantes, **123**-**130**, 123*f*
Psicosis, 161. *Véase también* Esquizofrenia
Psicotomiméticos, fármacos. *Véase* Alucinógenos
Psitacosis, 396*f*
Psoriásica, artritis, fármacos usados en el tratamiento, 539-543
Psoriasis, 487, 514
placa, 542
Psyllium, 360*f*, 361
PTU. *Véase* Propiltiouracilo (PTU)
Pubertad precoz, fármacos utilizados en el tratamiento, 295
Pulmón, cáncer
fármacos utilizados en el tratamiento, 494
relacionadas con el amianto, 565
Pulmón(es), eliminación de fármacos, 18
Pulmonar
duela, 458*f*
edema, agudo, morfina para, 172
embolia, 243
fármacos utilizados en el tratamiento, 246, 251-252, 255-256, 258-260
inducida por fármacos, 435
enfermedad. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
fibrosis, inducida por nitrofurantoína, 419
maduración, del feto, corticoesteroides para, 335
Pupila(s) de punta, morfina y, 170-171, 171*f*
Purinas, síntesis, inhibición de, 488
PURINETHOL. *Véase* 6-mercaptopurina (6-MP)

Q

QT, prolongación del intervalo, inducido por fármacos, 211
QUALAQUIN. *Véase* Quinina
QuantiFERON-TB Gold, 421

Quazepam, 111*f*, 114*f*, 121*f*
Quelantes, 562, 566-567
QUELCIN. *Véase* Succinilcolina
Queratitis
herpéticas, fármacos que se utilizan para el tratamiento, 469
vacunales, fármacos que se utilizan para el tratamiento, 469
víricos, fármacos utilizados para el tratamiento, 470
QUESTRAN. *Véase* Colestiramina
Quetiapina, 161*f*, 163-164, 167*f*
estabilizador del ánimo, 159
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
Quilomicrones(s), 265, 266*f*
Química, inestabilidad, y biodisponibilidad de fármaco, 9
Química(s), acciones tóxicas, 559-560. *Véase también* Toxina(s)
Quimiorreceptora, zona gatillo, 357-358
Quimioterapéuticos
acciones eméticas, 358
cáncer, **481-512**. *Véase también* Anticancerosos, fármacos
Quimioterapia
adyuvante, 482
CHOP, régimen, 506
combinaciones de fármacos, 484
curativa, 481, 483*f*
efectos adversos, 485-486
estrategias, 481-483
indicaciones, 482
mantenimiento, 482
MOPP, régimen, 499-500
náuseas y vómitos por, 357
anticipación, 357
factores desencadenantes, 357-358
factores de riesgo, 357
fármacos usados para control, 351, 357-359, 358*f*
tratamiento, 164*f*
neoadyuvante, 482
objetivos, 481-482
paliativos, 482, 483*f*
POMP, régimen, 484, 499
potencial mielosupresor, 485, 485*f*
principios, 481-486
problemas asociados, 484-486
programación, 484
protocolos de tratamiento, 484
regímenes, 483-484
registro de matar, 483-484
resistencia a, 484-485
múltiples fármacos, 485
santuarios farmacológicos, 484
toxicidad, 485-486
Quinapril, 193*f*, 227*f*
Quinapril + hidroclorotiazida, 241*f*
QUINARETIC. *Véase* Quinapril + hidroclorotiazida QUINIDEX. *Véase* Quinidina
Quinidina, 207*f*, **211-212**, 441*f*, 448
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476*f*
digoxina, toxicidad, 203, 203*f*
efectos cardíacos, 157
interacciones medicamentosas, 211-212, 354, 354*f*, 425*f*, 435, 437*f*, 474
mecanismo de acción, 195*f*, 211, 211*f*, 447
sulfato de, farmacocinética, 211
tratamiento antiarrítmico con, 211, 216, 216*f*

QUINIDINA gluconato. *Véase* Quinidina
Quinina, 441*f*, 445*f*, **448**
    más pirimetamina-sulfadoxina o doxiciclina o clindamicina, 448, 449*f*
Quinolonas. *Véase también* Fluoroquinolonas
    contraindicaciones, 373
Quinupristina/dalfopristina, 391, 395*f*, **406-407**, 406*f*
Quitina, 429

R

R, factor, 377, 395-396, 404
Rabdomiólisis, 271, 273, 476
Rabeprazol, 351*f*, **354-355**, 531
RADANIL. *Véase* Benznidazol
Radiación, terapia, náuseas debidas a, tratamiento, 164*f*
Radiactivo, yodo, usos terapéuticos, 298
Raloxifeno, 317, 317*f*, **320-322**, 321*f*, 363*f*
  osteoporosis, 366
Raltegravir, 462*f*, **479**
Ramelteón, 111*f*, **119-120**, 119*f*, 121*f*
Ramipril, 193*f*, 199, 227*f*
RANEXA. *Véase* Ranolazina
Ranitidina, 134, 351*f*, **352-354**, 531, 554
Ranolazina, 219*f*, **224**, 225*f*
Rapamicina, 516. *Véase también* Sirolimus
RAPAMUNE. *Véase* Sirolimus
Rápidos, acetiladores, 423, 423*f*
Rasagilina, 99*f*, **104-105**
Raticidas, 562
Raynaud, enfermedad de, 88, 90
REBIF. *Véase* Interferón β1a
Receptor(es). *Véase también* Fármacos-receptor, complejo
  activado(R*), 26, 32
  definición, 26, 42
  desensibilización/baja regulación, 29, 30*f*
  estados, 26
  familias (tipos de), 26-29
  inactivar (R) (sin consolidar), 26, 32-33
  membrana, 25, 42, 45, 45*f*
  repuesto, 29
  unión del fármaco a, 31, 31*f*, 32, 32*f*
RECLAST. *Véase* Zoledrónico, ácido
Rectal, vía, administración del fármaco, 2*f*, 4, 5*f*
5α-reductasa, 89-90, 89*f*, 329, 329*f*
Reentrada, 209, 209*f*. *Véase también* Auriculoventricular (AV), reentrada
Reentrada (de fusión), inhibidores, 462*f*, 470, 470*f*, **479**
Reflejo de los arcos, 37, 40, 41*f*
REFLUDIN. *Véase* Lepirudina
Reflujo gastroesofágico, enfermedad (ERGE), fármacos utilizados en el tratamiento, **351-357**
REGITINA. *Véase* Fentolamina
REGLAN. *Véase* Metoclopramida
RELAFEN. *Véase* Nabumetona
RELENZA. *Véase* Zanamivir
RELPAX. *Véase* Eletriptán
REMERON. *Véase* Mirtazapina
REMICADE. *Véase* Infliximab
Remifentanilo, 145, 169*f*, 171*f*, 175
REMINYL. *Véase* Galantamina
Renal
  enfermedad, crónica
    angina de pecho, tratamiento, 224*f*
    hipertensión, 230*f*
  insuficiencia
    digoxina, toxicidad, 204
    inhibidores de la ECA, 235
    relacionada con anfotericina B, 431
    terapia antimicrobiana, 372-373
Renales
  cálculos, indinavir y, 477

carcinoma de células, fármacos utilizados en el tratamiento, 517
Renina
inhibidores, para hipertensión, 227*f*, **236**
liberación de epinefrina y, 76
Renina-angiotensina, sistema
activación, en insuficiencia cardíaca, 197-198
inhibidores, **197-199**
insuficiencia cardíaca, 197, 197*f*
Renina-angiotensina-aldosterona, sistema, 280
regulación de la presión arterial, 228, 229*f*
Reológico, modificador, 263
REOPRO. *Véase* Abciximab
Repaglinida, 301*f*, **308-309**, 308*f*, 314*f*
REPRONEX. *Véase* Menotropinas
Repuesto, receptores de, 29
REQUIP. *Véase* Ropinirol
Res, tenia de, 459*f*
RESCRIPTOR. *Véase* Delavirdina (DLV)
Reserpina, 70, 71, 87*f*, 96, **96**
Resistencia, plásmido(s), 377, 484
Respiratoria, depresión
anestésicos y, 134
meperidina y, 173
morfina y, 170, 172
relacionada con barbitúricos, 117
Respiratorias, infecciones
fármacos utilizados en el tratamiento, 417, 417*f*
resistentes, fármacos utilizados en el tratamiento, 411*f*
víricos, fármacos utilizados en el tratamiento, **461-463**, 461*f*
Respiratorio, sistema
anestesia y, 134
enfermedades, 339
fármacos que afectan, **339-350**, 339*f*
Respiratorio, virus sincitial (VSR), fármacos utilizados en el tratamiento, 461-463, 469*f*
Respiratorios, reflejos, inhalación de anestésicos y, 141, 142*f*
RESTASIS. *Véase* Ciclosporina
RESTORIL. *Véase* Temazepam
RETAVASE. *Véase* Reteplasa
Reteplasa, 243*f*, 259
RETROVIR. *Véase* Zidovudina
Reumática
cardiopatía, profilaxis antibiótica, 378*f*
fiebre, fármacos utilizados en el tratamiento, 531
Reumatoide, artritis (AR)
fármacos utilizados en el tratamiento, 487, 497, 514, 525, 531, 535-536. *Véase también* Enfermedad, fármacos antirreumáticos modificadores de la (FAME)
terapia de combinación con, 539-545
fisiopatología, 525
prednisona, efectos adversos relacionados con la dosis, 337, 337*f*
terapias biológicas, 541-545
tratamiento, 538
Reumatoide, factor, 525
REVATIO. *Véase* Sildenafil
REVEX. *Véase* Nalmefeno
REVIA. *Véase* Naltrexona
REYATAZ. *Véase* Atazanavir (ATV)
Reye, síndrome de, 532, 534
RHEUMATREX. *Véase* Metotrexato
RIBAPAK. *Véase* Ribavirina
RIBASPHERE. *Véase* Ribavirina

Ribavirina, 461*f*, **463**, 463*f*-464*f*, 469*f*, 471
+ interferón-α, 463
Ribosoma, bacterianas y de mamíferos, comparación, 395
Ricino, aceite de, 360*f*, 361
Rickettsia rickettsii, 396*f*
Rickettsia spp., 404
Rifabutina, 424, **425**
interacciones medicamentosas con, 437*f*, 476
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
tuberculosis, 422
RIFADIN. *Véase* Rifampicina; Rifamicinas
Rifamicinas, 421*f*, **424-425**
Rifampicina, 421*f*, **424-425**, 424*f*, 426*f*, 437*f*
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476, 476*f*
inducción del citocromo P450, 16
interacciones medicamentosas, 16, 93, 257*f*, 309, 424-425, 434, 437*f*, 438, 476
lepra, 427
metabolismo de hormonas tiroideas, 298, 298*f*
resistencia a, 377, 377*f*, 424
tuberculosis, 422, 422*f*
Rifapentina, 422, 424, **425**
Rigidez con fármacos antipsicóticos, 166
Rilusol, 100*f*
RILUTEK. *Véase* Rilusol
Riluzol, 110
Rimantadina, 461*f*, **462-463**, 463*f*, 469*f*
Rimonabant, 132
Rinitis, 347-348
alérgica. *Véase* Alérgica, rinitis
medicamentosa, 349
Riñón(es)
anestesia y, 134
depuración farmacológica, 17-18, 17*f*
fluido normal y regulación de electrólito por, 277-279
función
en enfermedad, 279-281
normal, 277-279
terapia antimicrobiana y, 372-373
inhibición de síntesis de prostaglandinas por la aspirina, 531, 532*f*
regulación de la presión arterial, 228, 229*f*
Río, ceguera de, 456, 457*f*
Risedronato, 363*f*, **365-366**, 366*f*
RISPERDAL. *Véase* Risperidona
Risperidona, 161*f*
afinidad de receptores, 162-163, 163*f*
autismo, 165
esquizofrenia, tasa de recaída con, 167, 167*f*
estabilizador del ánimo, 159
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
interacciones medicamentosas, 321, 537
microesferas, 165
trastorno de de Tourette, 165
usos terapéuticos, 167*f*
RITALIN. *Véase* Metilfenidato
Ritalínico, ácido, 130
Ritonavir, 462*f*, **476**, 477
altas dosis, interacciones medicamentosas, 437*f*
efectos adversos, 478*f*
inhibidor del citocromo P450, 16
interacciones medicamentosas, 93, 365, 406*f*

RITUXAN. *Véase* Rituximab
Rituximab, 482*f*, 526*f*
artritis reumatoide, 539, **544-545**
terapia contra el cáncer, 505, **506-507**
Rivastigmina, 56, 57*f*, 99*f*, 108, 554
Rizatriptán, 549*f*, 556
ROCEPHIN. *Véase* Ceftriaxona
Rocuronio, 59*f*, 65, 66*f*
en anestesia, 135
Rofecoxib, 529
Roid Rage, 328
ROMAZICON. *Véase* Flumazenil
Ropinirol, 99*f*, **106-107**, 107*f*
Ropivacaína, 133*f*, 148, 149*f*
Rosiglitazona, 301*f*, 308*f*, 310-311, 314*f*
Rosuvastatina, 265*f*, 269, 270*f*
Rotenona, toxicidad, 562, 562*f*
Rotigotina, 99*f*, 106-107, 107*f*
ROXANOL. *Véase* Morfina
ROZERAM. *Véase* Ramelteón
RTE. *Véase* Tóxica, necrólisis epidérmica (NET)
RU-486. *Véase* Mifepristona (RU-486)
Rufinamida, 181*f*, 184, 185, **188**, 191*f*
RYTHMOL. *Véase* Propafenona

S

SABRIL. *Véase* Vigabatrina
Sal, reabsorción de, 279
SALAGEN. *Véase* Pilocarpina
Sales de oro, 526*f*, 540
Salicilato, sales de, ventajas y desventajas terapéuticas, 537*f*
Salicilatos, **530-534**, 532*f*, 537*f*
interacciones medicamentosas, 309*f*, 534, 534*f*
Salicílico, ácido, 247*f*, 532
derivados, **530-534**
Salicilismo, 534
Salmeterol, 69*f*, 82, 85*f*, 347
xinafoato de, usos terapéuticos, 342
Salmonella typhi, 383*f*
transportistas, fármacos usados en el tratamiento, 417*f*
Salmonella, infecciones, 383*f*, 389*f*
resistentes a ampicilina y cloranfenicol, 417, 417*f*
Salvados, 361
San Juan, hierba de, 476, 476*f*
SANCTURA. *Véase* Trospio, cloruro de
SANDIMMUNE. *Véase* Ciclosporina
SANDOSTATIN. *Véase* Octreótido
Sangre
envenenamiento por plomo, 563, 563*f*
fármacos que afectan, **243-264**, 243*f*
Sangre/coeficiente de partición de gas, de inhalación de anestesia, 137-138, 138*f*
Sangría
fármacos utilizados en el tratamiento, 243*f*, **260-261**
inducida por fármacos, 248-249, 255, 257-258, 258*f*, 259-260
inducida por heparina, 253-254, 253
Sanguínea, coagulación, 243-244, 250-251, 250*f*
inhibidores, 251. *Véase también* Anti-coagulantes
pruebas, telavancina y, 393
superficies celulares, **250-251**
vía extrínseca, 250, 250*f*

vía intrínseca, 250, 250*f*
SAPHRIS. *Véase* Asenapina
Saquinavir (SQV), 462*f*, 475, **476**-**477**, 478*f*
Sarcoma, 494
tejidos blandos, 494
Saxagliptina, 301*f*, **312**, 314*f*
Scedosporium apiospermum, 435
Schistosoma haematobium, 458*f*
Schistosoma japonicum, 458*f*
Schistosoma mansoni, 458*f*
SCOPACE. *Véase* Escopolamina
Scopulariopsis brevicaulis, 438
Seborreica, dermatitis, 433, 439
Secobarbital 111*f*, 117, 117*f*, 121*f*. *Véase también* Barbitúricos
SECONAL. *Véase* Secobarbital
SECTRAL. *Véase* Acebutolol
Secundarias, aminas, 155
Sedación
antidepresivos tricíclicos relacionados, 157
antihistamínicos y, 120, 552, 552*f*, 553, 553*f*
antipsicóticos y, 164
benzodiazepinas, 145
dexmedetomidina, 146
fospropofol, 144
propofol, 144
Sedantes hipnóticos, interacciones medicamentosas, 173*f*
Segundo gas, efecto del, 141
Segundos mensajeros, 25, 27, 27*f*, 70, 72, 73*f*
y respuestas intracelulares, 45, 45*f*
Selectivos, inhibidores de recaptación de norepinefrina y serotonina (IRSN), como ansiolíticos, 116
Selectivos, inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS), **151**-**154**, 151*f*, 159*f*
agentes ansiolíticos, 116
interacciones con inhibidores de la MAO, 159
interrupción, 159
precauciones, niños y adolescentes, 153
Selectivos, moduladores, de receptores de estrógenos (SERM), 317, 317*f*, **320**-**322**, 502
osteoporosis, 366
Selegilina, 151*f*, **157**-**159**
Seligilina (deprenil), 99*f*, **104**-**105**, 105*f*
SELZENTRY. *Véase* Maraviroc
SEMPREX-D. *Véase* Acrivastina, con seudoefedrina
Senna, 360, 360*f*
SENOKOT. *Véase* Senna
Sensibilidad, pruebas de, a antimicrobianos, 370-371, 370*f*
Señales, transducción de, 25-29, 25*f*
amplificación de la señal en, 29
desensibilización del receptor/baja regulación, 29, 30*f*
Separador para inhaladores de dosis medida, 343, 343*f*
Sequedad en la boca, antihistamínicos H_1 y, 554
SERAX. *Véase* Oxazepam
SEREVENT DISKUS. *Véase* Salmeterol
SERM. *Véase* Selectivos, moduladores, de receptores de estrógenos (SERM)
SEROMYCIN. *Véase* Cicloserina
SEROPHENE. *Véase* Clomifeno
SEROQUEL. *Véase* Quetiapina
Serotonina. *Véase* también Autacoides
activación de las plaquetas, 244*f*-245*f*, 245-246
anfetaminas y, 127-128, 128*f*
bloqueadores de la absorción, la 152*f*
liberación, fármacos que afectan, 96

monoaminooxidasa (MAO) y, 157-158, 158*f*
neurotransmisor, 43
reacción alérgica, 551
recaptación
cocaína y, 96
inhibición por antidepresivos tricíclicos, 156
respuesta terapéutica a antidepresivos, 151
síndrome de, 153, 159, 407, 567
Serotonina, inhibidores de recaptación de, selectivos. *Véase* Selectivos, inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS)
Serotonina, receptor(es), 117
agonistas HT_{1D}, para migraña, 555, **556**
antihistamínicos H_1 y, 552, 553*f*
antipsicóticos y, 162-163
bloqueadores de, 5-HT_3, 358-359, 358*f*
LSD y, 130
Serotonina/inhibidores de recaptación de norepinefrina (IRSN), 151*f*, **154**, 154*f*, 159*f*, 169
SERPASIL. *Véase* Reserpina
Serratia marcescens, fármacos utilizados en el tratamiento, 387, 411*f*
Serratia spp., fármacos utilizados en el tratamiento, 387, 389*f*, 411*f*
Sertaconazol, 429*f*, 439
Sertindol, interacciones medicamentosas, 437*f*
Sertralina, **151**-**154**, 151*f*, 159*f*
SERZONE. *Véase* Nefazodona
Setas, intoxicación por, tratamiento, 61
Seudocolinesterasa, 49, 67, 148
deficiencia, 148
Seudoefedrina, 69*f*, 75, 75*f*, **83**, 85*f*
Seudomembranosa, colitis, 386
por *Clostridium difficile*, 397, 405, 443
Seudotumor cerebri, 397
Sevoflurano, 133*f*, **141**
características, 142*f*
concentración
alveolar mínima (MAC) de, 137, 137*f*
en sangre de alveolar, con el tiempo, 139*f*
inducción de la anestesia, 135
nefrotoxicidad, 141, 142*f*
sangre/gas de coeficiente de partición, 138*f*
solubilidad de sangre, 138, 141
usos terapéuticos, 140
ventajas y desventajas, 147*f*
Sexual, disfunción. *Véase también* Eréctil, disfunción (ED)
inducida por fármacos, 90, 93, 93*f*, 153, 157, 164, 230, 234
Sexuales, hormonas, 317, 417*f*-418*f*. *Véase también* Andrógeno(s); Estrógeno(s)
SHARE, programa, 189
Shigella spp., 411*f*, 417*f*
Shigelosis, 411*f*, 417*f*
Sífilis, 383*f*, 402*f*. *Véase* también *Treponema pallidum*
Sildenafilo, 153, **363**-**365**, 363*f*-365*f*
interacciones medicamentosas con, 222, 476
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
Sílice, toxicidad, 565
Silicosis, 565
SILVADENE. *Véase* Plata, sulfadiazina de
Simpático, sistema nervioso, 37*f*, 38
anfetamina y, 128
características, 41-42, 41*f*
cocaína y, 126
estimulación, efectos, 39*f*, 40, 40*f*

funciones, 39-40, 39*f*-40*f*
insuficiencia cardíaca, 196-197, 197*f*
LSD y, 130
órganos inervados sólo por, 41
presión arterial y, 228, 229*f*
Simpaticolíticos, agentes. *Véase* Antagonistas adrenérgicos
Simpaticomiméticos, agentes
arritmias por halotano y, 133
interacciones medicamentosas, 157*f*
SIMPONI. *Véase* Golimumab
SIMULECT. *Véase* Basiliximab
Simvastatina, 265*f*, 269-270, 270*f*
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476, 476*f*
interacciones medicamentosas, 404*f*, 437*f*, 476
metabolismo, 16
terapia de combinación, 274
Sinápticas, señalización, 42*f*
Sinápticas, vesículas, proteína de (SV2A), 187
Sinápticos, potenciales, en sistema nervioso central, 100
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), vincristina inducida, 500
SINEMET. *Véase* Levodopa (con carbidopa)
SINEQUAN. *Véase* Doxepina
Sinergia, definición, 376
SINGULAIR. *Véase* Montelukast
Sinoauricular (SA), nodo, 52, 61, 207
Sinusal
bradicardia, 207
taquicardia, 207
Sinusitis, fármacos utilizados en el tratamiento, 411
Sirolimus, 513*f*, **516**-**517**, 516*f*, 522*f*
interacciones medicamentosas, 435, 437*f*, 517
terapia inmunosupresora combinada, 516, 522
Sistema de secreción de ácido, 278-279, 279*f*
Sitagliptina, 301*f*, **312**, 314*f*
Sjögren, síndrome de, 53
SKELID. *Véase* Tiludronato
SLO-NIACINA. *Véase* Niacina
Sobreinfecciones, 379
Sódica, azida, 562*f*
Sodio
bicarbonato de. *Véase* Bicarbonato de sodio
canales bloqueadores, 207*f*, 219*f*
terapia antianginosa con, **224**
estibogluconato de, 441*f*, **452**, 452*f*
fosfato de, 361
nitrito de, 565*f*, 566
nitroprusiato de, 194*f*, 227*f*
tiosulfato de, 565*f*, 566
Sodio
equilibrio. *Véase también* Hiponatremia regulación renal, 277-279, 278*f*
exceso, inducido por penicilina, 386
excreción, diuréticos y, 281-282, 288*f*
retención, bloqueadores beta y, 91
urinario, diuréticos y, 277
Sodio/cambio de calcio y contractilidad cardíaca, 194-196, 196*f*
digoxina y, 201, 201*f*
Sodio/cambio de potasio y contractilidad cardíaca, 195*f*-196*f*
digoxina y, 201, 201*f*
SODIO DIURIL. *Véase* Clorotiazida
SODIO ESTIBOGLUCONATO. *Véase* Sodio, estibogluconato de

SODIO LUMINAL. *Véase* Fenobarbital
Solifenacina, 59*f*, 63, 63*f*
Solubilidad de fármaco, y absorción, 9
Solubles en agua, absorción de fármacos, 6, 6*f*
Somático, sistema nervioso, 37, 37*f*, 41-42, 43*f*, 48*f*
Somatomedinas, 293
Somatostatina, 293, **294**, 301
Somatostatina, secreción de hormona tiroidea y, 298
Somatotropina, **293-294**
Somatropina, 291*f*, **293-294**
SOMAVERT. *Véase* Pegvisomant
Somnifacientrs, 552
SOMNOTE. *Véase* Cloral, hidrato de
SONATA. *Véase* Zaleplón
Sordera
  inducida por aminoglucósidos, 401
  inducida por macrólido, 403
SORINE. *Véase* Sotalol
Sotalol, 207*f*, **215-216**, 215*f*
  tratamiento antiarrítmico, 214, **215-216**
SPIRIVA. *Véase* Tiotropio
SPIRIVA HANDIHALER. *Véase* Tiotropio
SPORANOX. *Véase* Itraconazol
SSJ. *Véase* Stevens-Johnson, síndrome de (SSJ)
STADOL. *Véase* Butorfanol
Staphylococcus aureus. *Véase* también Meticilina, *Staphylococcus aureus* resistentes a (MRSA)
  fármacos utilizados en el tratamiento, 375, 375*f*, 387*f*, 389*f*, 391*f*, 402*f*
  sensible a meticilina, fármacos utilizados en el tratamiento, 383, 387
  susceptibles a la meticilina, 392, 392*f*
  resistentes a vancomicina, fármacos utilizados en el tratamiento, 407
Staphylococcus epidermidis, 387*f*, 389*f*, 391*f*, 407*f*
  resistente a meticilina, 391
Staphylococcus haemolyticus, 407*f*
Staphylococcus saprophyticus, infección del tracto urinario, 418-419
STARLIX. *Véase* Nateglinida
Stent(s) coronaria
  sirolimus, 517
  trombosis, prevención, fármacos utilizados, 247
Stevens-Johnson, síndrome (SSJ), 378, 415, 456, 474
STRATERRA. *Véase* Atomoxetina
STREPTASE. *Véase* Estreptocinasa
Streptococcus agalactiae, 370, 393, 399*f*
Streptococcus angiosus, grupo, 393
Streptococcus pneumoniae, 370, 383*f*, 387*f*, 389*f*, 391*f*, 402*f*, 407*f*, 410-411, 411*f*, 412
  resistente a múltiples fármacos, 398
  resistente a penicilina, 378, 392, 392*f*, 393
Streptococcus pyogenes, 383*f*, 387*f*, 392, 392*f*, 393, 402*f*
Streptococcus viridans, grupo, 383*f*, 407*f*
Streptomyces hygroscopicus, 516
Streptomyces nodosus, 429
Streptomyces tsukubaensis, 516
STRIANT. *Véase* Testosterona
STROMECTOL. *Véase* Ivermectina
Strongyloides stercoralis, 456, 456*f*-457*f*
Subcutánea (SC), vía de administración de fármacos, 2*f*, 3, 5
Sublingual, vía de administración de fármacos, 1-2, 2*f*, 5*f*
SUBOXONE. *Véase* Buprenorfina/naloxona
SUBUTEX. *Véase* Buprenorfina
Succímero, 566
Succinilcolina, 59*f*, 66, 66*f*, 67

efectos adversos, 67, 140-141
funciones, en anestesia, 135
hipertermia maligna, 140-141
Sucralfato, 351, 351*f*, **357**, 412
SUDAFED. *Véase* Agonistas adrenérgicos, α-; Seudoefedrina
SUDAFED PE. *Véase* Fenilefrina
Sueño
americano, enfermedad del. *Véase* Tripanosomiasis
enfermedad del. *Véase* Tripanosomiasis
trastornos
benzodiazepinas para, 114
ISRS y, 153
SUFENTA. *Véase* Sufentanilo
Sufentanilo, 145, 169*f*, 171*f*, 175
Suicida, ideación, pacientes pediátricos, SSRI relacionada, 153
SULAR. *Véase* Nisoldipina
Sulbactam, **390**
Sulbactam + ampicilina, 382*f*, 383, 384*f*, 385
Sulconazol, 429*f*, 439
Sulfadiazina
manejo renal, 415
y pirimetamina
resistente a cloroquina para malaria, 414
toxoplasmosis, 414, 453
Sulfametoxazol. *Véase también* Cotrimoxazol (trimetoprima + sulfametoxazol)
manejo renal, 415
SULFAMIDAS. *Véase* Sulfonamidas
SULFAMYLON. *Véase* Mafenide
Sulfapiridina, 415
Sulfasalazina, 409*f*, 414-415
artritis reumatoide, 540
Sulfinpirazona, 526*f*
gota, 545, **547**
interacciones medicamentosas, 534, 534*f*
Sulfisoxazol, 409*f*, 415
Sulfonamidas, **414**-**416**, 414*f*-415*f*
contraindicaciones, 416, 416*f*, 419
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
interacciones medicamentosas, 309*f*, 416, 419
resistencia a, 377*f*, 414
toxicidad, en recién nacido, 373
Sulfonilureas, **307**-**308**, 308*f*, 314*f*
interacciones medicamentosas, 273, 309*f*, 425*f*
Sulindac, 525*f*, 535, 537*f*
nefrotoxicidad de ciclosporina y, 515
Sumatriptán, 92, 549*f*, 556
SUMYCIN. *Véase* Tetraciclina
Superóxido dismutasa, 451, 451*f*
SUPRANE. *Véase* Desflurano
Suprarrenal
corteza, 331, 332*f*
glándula, 331
insuficiencia. *Véase* Adrenocortical, insuficiencia
médula, 38, 40, 331
liberación de catecolaminas, 70
neurotransmisión, 43*f*, 44
Suprarrenales, hormonas, 331, 331-338, 331*f*. *Véase también* Corticoesteroides
usos terapéuticos, 331
Supraventricular, taquicardia, 208*f*
bloqueadores beta, 96*f*

SUPRAX. *Véase* Cefixima
Suramina, 441*f*, **451**
SURMONTIL. *Véase* Trimipramina
Sustancia negra en enfermedad de Parkinson, 101, 102*f*
Sustancias P/neurocinina-1-receptor, bloqueadores de, 358*f*, 359
Sustituidas, benzamidas, 358*f*, 359
SUSTIVA. *Véase* Efavirenz (EFV)
SYMLIN. *Véase* Pramlintida
SYMMETREL. *Véase* Amantadina
Synapse, 42
SYNAREL. *Véase* Nafarelina
SYNERCID. *Véase* Quinupristina/dalfopristina
SYNTHROID. *Véase* Levotiroxina

T

T, células (linfocitos T)
    activación, 544
    inmunosupresores y, 513, 516*f*, 517-521, 523
T_3. *Véase* Triyodotironina (T_3)
T_4. *Véase* Tiroxina (T_4)
Tabaco, consumo. *Véase* Nicotina
Tacrina, 47*f*, 56, 99*f*, 108
Tacrolimus, 513*f*, **516**
    efectos adversos, 435, 516, 522*f*
    interacciones medicamentosas, 435
    mecanismo de acción, 513, 515*f*, 516, 522*f*
    nefrotoxicidad, 516-517
    sitio de acción, 522*f*
    supervivencia del injerto en pacientes trasplantados, 516, 516*f*
    terapia inmunosupresora combinada, 518
Tadalafilo, **363**-**365**, 363*f*-365*f*
    modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
    usos terapéuticos, 153
Taenia saginata, 459*f*
Taenia solium, 459*f*, 460
TAGAMET. *Véase* Cimetidina
Talidomida, usos terapéuticos, 427
TALWIN. *Véase* Pentazocina
TAMBOCOR. *Véase* Flecainida
TAMIFLU. *Véase* Oseltamivir
Tamoxifeno, 317, 317*f*, **320**-**322**, 482*f*, **502**-**503**, 502*f*-504*f*
    interacciones medicamentosas, 249, 321
    terapia contra el cáncer, 501
Tamsulosina, 87*f*, **89**-**90**
    selectividad del receptor, 72
    tratamiento de hiperplasia prostática benigna, 238, 329*f*
TAPAZOLE. *Véase* Metimazol
Tapentadol, **178**
Taquicardia, 207
Taquifilaxia, 29
Tardenafilo, interacciones medicamentosas, 222
Tardía, discinesia, 163-164, 166
TASMAR. *Véase* Tolecapona
Taxanos, **500**-**501**
Taxol, 500
TAXOTERE. *Véase* Docetaxel
Tazobactam, **390**
Tazobactam + piperacilina, 382*f*, 384, 384*f*, 385
3TC. *Véase* Lamivudina

TCA. *Véase* Tricíclicos, antidepresivos
TD_{50}, 35
TEGRETOL. *Véase* Carbamazepina
Tejido
  activadores tipo plasminógeno (tPA). *Véase* Alteplasa
  proteína(s), fármaco de unión a, distribución farmacológica, 11
TEKTURNA. *Véase* Aliskiren
Telavancina, 382*f*, **393**, 393*f*
Telbivudina, 461*f*, 464, **465-466**
Telitromicina, 395*f*, 401-404, 403*f*
  interacciones medicamentosas, 404, 546
Telmisartán, 193*f*, 227*f*
Telmisartán + hidroclorotiazida, 241*f*
Temazepam, 111*f*, 114, 114*f*, 121*f*
  interrupción, después de recuperarse del insomnio, 115*f*
Temblor. *Véase también* Esencial, temblor; Parkinson, enfermedad de
  fármacos antipsicóticos, 166
  terapia de ciclosporina, 515
TEMODAR. *Véase* Temozolomida
Temozolomida, 481*f*, **498-499**
Tendinitis, fluoroquinolonas y, 413
Tendones, ruptura, fluoroquinolonas y, 413
Tenias, 444, 456*f*, **459-460**, 459*f*
Teniasis, 459*f*
Tenipósido, **509**
Tenofovir, 461*f*, 464, **472**, 472*f*
TENORETIC. *Véase* Atenolol + clortalidona
TENORMIN. *Véase* Atenolol
TENUATE. *Véase* Dietólpropion
Teobromina, **123-124**
Teofilina, **123-124**, 123, 339*f*
  asma, 124, 3**45**
  interacciones medicamentosas, 16, 345, 354, 354*f*, 403, 404*f*, 413, 413*f*, 465, 474, 547
Terapéutica
  equivalencia, 10
  ventana, 22, 35*f*
Terapéutico, índice (TI), 35, 35*f*
TERAZOL. *Véase* Terconazol
Terazosina, **89-90**
  hipertensión, 227*f*, 238
  mecanismo de acción, 33
  tratamiento de hiperplasia prostática benigna, 329*f*
Terbinafina, 429*f*, **437-438**, 438*f*
Terbutalina, 69*f*, **81-82**, 85*f*
Terciarias, aminas, 155
Terconazol, 429*f*, 439
Terfenadina, 211, 437*f*
Teriparatida, 363*f*, 366-367
Testículo, cáncer, fármacos utilizados en el tratamiento, 495, 500, 507, 509
TESTIM. *Véase* Testosterona
TESTOPEL. *Véase* Testosterona
Testosterona, 317*f*, 322, 326
  administración, 328, 328*f*
  biotransformación, 327
  cipionato, 328
  derivados, farmacocinética, 328
  efectos adversos, en mujeres, 328
  enantato, 317*f*, 328
  farmacocinética, 328, 328*f*
  secreción, 327, 327*f*, 504

síntesis, 326-327
Tetracaína, 133*f*, 148, 149*f*
Tetracíclicos, antidepresivos, 156
Tetraciclina, 395*f*
amebiasis, 441
costos, 374*f*
digoxina, toxicidad, 203*f*
enfermedad de úlcera péptica, 351*f*
espectro antibacteriano, 376, 376*f*
fototoxicidad, 397
interacciones medicamentosas, 274
resistencia a, 377*f*
terapia para infección por *Helicobacter pylori*, 352
usos terapéuticos, 402*f*
Tetraciclinas, 375, 375*f*, **395-398**, 395*f*-398*f*
contraindicaciones, 373, 398
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
resistencia a, 378, 395-396
seudotumor cerebral por, 397
Tetrahidrocannabinol (THC), 123, **131-132**, 131*f*
Tetrahidrofólico, ácido, 486, 486*f*
síntesis, inhibidores de, 414, 414*f*
TEVETEN HCT. *Véase* Eprosartán + hidroclorotiazida
TEVETEN. *Véase* Eprosartán
6-TG. *Véase* 6-Tioguanina (6-TG)
TGMP. *Véase* Tioguanílico, ácido
THALITONE. *Véase* Clortalidona
THC. *Véase* Tetrahidrocannabinol (THC)
Theo-24. *Véase* Teofilina
THEOCHRON. *Véase* Teofilina
THEOCRON. *Véase* Teofilina
THORAZINE. *Véase* Clorpromazina
THYROLAR. *Véase* Liothrix
Tiabendazol, 455*f*, **456**, 457*f*
contraindicaciones para embarazo, 456
Tiagabina, 181*f*, 184, 185, **188**, 191*f*
Tiazida, diuréticos de. *Véase* Diuréticos, tiazídicos
Tiazolidinedionas, **310-311** y 314*f*
Tic(s)
haloperidol, 165
pimozida, 165
risperidona durante, 165
TICAR. *Véase* Ticarcilina
Ticarcilina, 374*f*, 381*f*, 383*f*-384*f*, 385-386, 399*f*
Ticarcilina/ácido clavulánico. *Véase* Ácido clavulánico + ticarcilina
TICLID. *Véase* Ticlopidina
Ticlopidina, 243*f*, **247-249**, 247*f*
Tienopiridinas, 247
Tietilperazina, 164*f*
Tifoidea, fiebre, fármacos utilizados en el tratamiento, 410
Tigeciclina, 395*f*, **398-399**
TIKOSYN. *Véase* Dofetilida
Tiludronato, 363*f*, **365-366**
TIMENTIN. *Véase* Ácido clavulánico + ticarcilina
Timidilato sintasa, 491
Timidina cinasa, 466, 466*f*
Timoglobulina. *Véase* Antitimocíticas, globulinas
Timolol, 87*f*, **93-94**, 94*f*, 97*f*-96*f*
acciones, 54
hipertensión, 227*f*

profilaxis de migraña, 557*f*
tópico, para glaucoma, 94, 94*f*
vida media de eliminación, 90*f*
TIMOPTIC. *Véase* Timolol
TIMP. *Véase* Tioinosínico, ácido
TINACTIN. *Véase* Tolnaftato
TINDAMAX. *Véase* Tinidazol
Tinea
corporis, 433, 438-439
cruris, 433, 438-439
pedis, 433, 437-439
versicolor, 433, 439
Tinidazol, 441*f*-442*f*, **443**, 453
Tintura de opio, 171
Tinzaparina, 243*f*
Tiña, 436-439
Tiocianato, 566
Tioconazol, 429*f*, 439
Tioguanílico, ácido, 489
6-Tioguanina (6-TG), 481*f*-482*f*, 488, **489-490**
TIOGUANINA TABLOIDE. *Véase* 6-tioguanina (6-TG)
Tiopental, 111*f*. *Véase también* Barbitúricos anestesia, **145**
distribución, 10, 145, 145*f*
duración de la acción, 117, 117*f*, 118
efectos
cardiovasculares, 145
respiratorios, 145
metabolismo, 145
usos terapéuticos, 117-118
ventajas y desventajas, 121*f*, 147*f*
Tiopurina metiltransferasa, 489-490
Tioridazina, 161*f*, 163*f*, 164, 166
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
Tioinosínico, ácido, 488-489, 488*f*, 518
Tiotixeno, 161*f*, 163*f*
Tiotropio, 59*f*, **62-63**, 347
Tipranavir (TPV), 462*f*, **478**, 478*f*
Tiramina, **82-83**
alimentos que contienen, IMAO y, 88-89, 158-159
mecanismo de acción, 75, 75*f*, 96
Tirofibán, 243*f*, **249**, 249*f*
Tiroglobulina, 297-299
Tiroidea
hormona(s), 291*f*, 296-**299**, 297*f*
tormenta, 92, **299**
bloqueadores beta, 96*f*
Tiroides
glándula, fármacos que afectan, 291*f*
hormona estimulante de la (TSH), 292*f*, 297
Tirosina
cinasa, actividad, 28, 28*f*
hidroxilasa, 69
Tirotoxicosis, 96*f*, 298-299
Tirotropina, hormona liberadora de (TRH), 292*f*, 297
Tiroxina (T_4), 296-298, 297*f*
Tisular
activador del plasminógeno, 258
factor, 250
inhibidor de la vía, 251
Tobramicina, 66, 374*f*, 395*f*, 399, 399*f*

TOBREX. *Véase* Tobramicina
Tocainida, **213**, 213*f*
TOFRANIL. *Véase* Imipramina
Tolbutamida, 301*f*, 308*f*, 314*f*, 405, 405*f*
Tolecapona, 99*f*, 105-106, 105
Tolerancia, 113
  cruzada, 113
TOLMETIN SODIUM. *Véase* Tolmetina
Tolmetina, 525*f*, 535-536, 537*f*
Tolnaftato, 429*f*, **439**
Tolterodina, 59*f*, 63, 63*f*
Tolueno, efectos adversos, 561
TOPAMAX. *Véase* Topiramato
Tópica, vía, administración de fármacos, 2*f*, 4
Topiramato, 181*f*, 184, 185, **189**, 191*f*
Topoisomerasa I, inhibidor de, 508-509, 508*f*
Topoisomerasa II, inhibidor de, 508-509, 509*f*
Topoisomerasas, 409, 410*f*, 412
TOPOSAR. *Véase* Etopósido (VP-16)
Topotecán, 482*f*, 508-509
TOPROL-XL. *Véase* Metoprolol
TORADOL. *Véase* Ketorolaco
Toremifeno, 320, 482*f*, 502
Torsades de pointes
  inducida por
    fármacos, 211-212
    metadona, 175
  patogénesis, 211
Torsemida, 232, 277*f*-278*f*, **284-285**
Tos, 339
  alivio, opioides para, 172
  fármacos utilizados en el tratamiento, 339*f*, **349**
  inhibidor de la ECA relacionados con, 235
  reflejos, supresión por opiáceos, 170
Tositumomab, radioyodada, 505
Total, depuración corporal (DPtotal, DPT), 18-19
Tourette, trastorno
    haloperidol, 165
    pimozida, 165
    risperidona durante, 165
TOVIAZ. *Véase* Fesoterodina
Tóxica, necrólisis epidérmica (NET), 378, 474
Toxicidad, definición, 559
Toxicología, 559, **559-570**
Toxina(s)
  absorción, 559*f*
  acción retardada, 560
  acciones
    inmediatas, 560
    no selectivas, 559
    selectivas, 560
  ambiental, 560-565
  distribución, 559*f*
  exposición a, 559*f*
  mecanismo de acción, 559*f*
  ocupacional, 560-565
  puerta de entrada, 559
  tejidos diana, 559, 559*f*
Toxoplasma gondii, 449, 453
Toxoplasmosis, 414, 441*f*, **453**

TPMT. *Véase* Tiopurina metiltransferasa
TPV. *Véase* Tipranavir (TPV)
Trabajo de parto, morfina y, 171
Tracto urinario, infección(es) (UTI)
fármacos utilizados en el tratamiento, 411*f*, 417*f*, 416-417, **418-419**
posoperatoria, prevención, 410
Tramadol, 169*f*, **178**
TRANDATE. *Véase* Labetalol
Tranexámico, ácido, 243*f*, **261**
Tranilcipromina, 151*f*, **157-159**, 159*f*
Tranquilizantes
mayores. *Véase* Antipsicóticos; Neuroléptico(s)
principales. *Véase* Neuroléptico(s)
Transcripción, factores de, 28
Transcriptasa inversa, inhibidores de la. *Véase también* No nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI); Nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa in-versa (NRTI)
mecanismo de acción, 470*f*
TRANSDERM SCOP. *Véase* Escopolamina
Transdérmico, parche, 2*f*, 4, 4*f*-5*f*
anticonceptivos, 324
Transformante, factor de crecimiento (TGF), 514
Transitorios, ataques isquémicos, prevención, 247-248, 532
Transmisión sexual, enfermedad de (ETS), fármacos utilizados en el tratamiento, 410
Transpeptidasa, inhibición, por penicilina, 382
Transporte activo, 6*f*
TRANXENE. *Véase* Clorazepato
Trastuzumab, 482*f*, 495, **505-506**
TRASYLOL. *Véase* Aprotinina
Travoprost, 94*f*, **528**
Trazodona, 151*f*, **155**, 159*f*
TRECATOR. *Véase* Etionamida
Trematodos, 455*f*, **456-458**, la 456*f*, 458*f*
Trematodos. *Véase* Trematodos
TRENTAL. *Véase* Pentoxifilina
Treponema pallidum, 383*f*, 402*f*
Treponema pertenue, 383*f*
TREXALL. *Véase* Metotrexato
TRH. *Véase* Tirotropina, hormona liberadora de (TRH)
Triacilgliceroles, 266*f*, 268
Triamcinolona, 331*f*, 334*f*, 335, 335*f*
inhaladores de dosis medidas, eliminación, 341
intranasal, para rinitis alérgica, 349
Triamtereno, 277*f*-278*f*, 279, 283, **287**
terapia antihipertensiva con, 227*f*, 232
Triazolam, 111*f*, 114, 114*f*, 115, 121*f*
contraindicado con inhibidores de la proteasa, 476, 476*f*
interacciones medicamentosas, 434, 434*f*, 437*f*, 476
interrupción, después de recuperarse de insomnio, 114, 115*f*
Triazoles, 434-435
Trichinella spiralis, 456, 456*f*-457*f*
Trichomonas vaginalis, 442
Trichophyton mentagrophytes, 433, 438-439
Trichophyton rubrum, 433, 438-439
Trichophyton spp., 433, 437-439
Trichophyton tonsurans, 438
Trichuris trichiura, 455, 456*f*-457*f*
Tricíclicos, antidepresivos, 151*f*, **155-157**
efectos adversos, 156*f*, 157, 159*f*
inhibición de recaptación de neurotransmisores, 156
interacciones medicamentosas, 130, 157, 157*f*, 173, 173*f*

mecanismo de acción, 70, 151, 155-156
profilaxis de migraña, 557*f*
sobredosis, 55
usos terapéuticos, 156, 169
Tricocéfalos, 455, 457*f*
Tricomoniasis, 441, 443
TRICOR. *Véase* Fenofibrato
Tricuriasis, 457*f*
Trifluridina, **469-470**
Triglida. *Véase* Fenofibrato
Trihexifenidil, 59*f*, **63**, 63*f*, 99*f*
acción de antiparkinsonianos, 107-108
TRILEPTAL. *Véase* Oxcarbazepina
TRILYTE. *Véase* Polietilenglicol (PEG)
Trimetoprima, 409*f*, 414, **416-417**. *Véase también* Cotrimoxazol (trimetoprima + sulfametoxazol)
efectos adversos, 262, 417
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
mecanismo de acción, 28, 414, 414*f*, 416
resistencia a, 377*f*, 416
Trimetoprima + sulfametoxazol. *Véase* Cotrimoxazol (trimetoprima + sulfametoxazol)
Trimipramina, 151*f*, **155-157**, 159*f*
TRIMOX. *Véase* Amoxicilina
Tripanosomiasis, 441, 449*f*
africana, 449*f*, 451
americana, 449*f*
fármacos utilizados en el tratamiento, 441*f*, **449-452**
Triptanos, para migraña, 555, **556**, 557*f*
Triquinosis, 456, 457*f*
Trismo, 567
Triyodotironina (T_3), 296-297, 297*f*, 298
TRIZIVIR. *Véase* Zidovudina + lamivudina + abacavir
Troglitazona, 310
Trombina, 244-245, 245*f*, 246, 250, 250*f*
activación de plaquetas y, 244*f*-245*f*, 245
heparina mediada por inactivación de, 252, 252*f*
inhibidores, **251-254**
Trombo
comparado con émbolo, 243
formación de, 244
Trombocitopenia, 254, 415, 418
Tromboembolismo, fármacos utilizados en el tratamiento, 254-255, **257-260**
Tromboflebitis, anfotericina B relacionada con, 431
Trombolíticos, agentes, 243*f*, **257-260**, 257*f*-258*f*
Trombosis. *Véase también* Profunda, trombosis venosa
arteria coronaria, fármacos utilizados en el tratamiento, 260
arterial, 243, 259
definición, 243
inducido por fármacos, 261
prevención, fármacos utilizados, 248
riesgo, con heparina, 254
venosa, 243, 251-252, 518
Trombótica, púrpura trombocitopénica (PTT)
inducida por fármacos, 248, 435
pacientes infectados por VIH (SIDA), inducida por valaciclovir, 467
Trombóticos, trastornos, 243, 251
Tromboxano(s), 244-246, 526
TXA_2, 244*f*-245*f*, 245-246, 246*f*, 527, 531
síntesis, aspirina y, 246*f*, 247
TROPICACYL. *Véase* Tropicamida
Tropicamida, 59*f*, 60, 62, **63**, 63*f*

Trospio, cloruro de, 59*f*, 63, 63*f*
TRUVADA. *Véase* Emtricitabina + tenofovir
Trypanosoma brucei, 449*f*
Trypanosoma brucei gambiense, 449, 449*f*, 450
Trypanosoma brucei rhodesiense, 449, 449*f*, 450
Trypanosoma cruzi, 449*f*, 451-452
Tuberculosis, 421
  diagnóstico, 421
  epidemiología, 421
  fármacos utilizados en el tratamiento, 410, **421-427**, 421*f*
    conformidad del paciente con, 422
    múltiples regímenes, 422, 422*f*, 425
    primera línea, 421, 421*f*, 422, 426*f*
    segunda línea, 421, 421*f*, **426-427**
  pacientes infectados por VIH (SIDA), fármacos utilizados en el tratamiento, 425, 427
  profilaxis con antibióticos, 378*f*
  resistente
    a fármacos, estrategias de tratamiento, 422, 422*f*
    a múltiples fármacos, 426-427
  terapia de observación directa, 422
Tubocurarina, 51, 65*f*-66*f*
  antídoto, 55
Tubulina, 499
Tularemia, fármacos usados en el tratamiento, 399*f*
Tumor(es)
  fracción de crecimiento, 482
  inducido por tratamiento del cáncer, 486
  reductora, 481
  sensible a hormonas esteroideas, 501
  sólidos, fármacos utilizados en el tratamiento, 491
  tasa de crecimiento, 483
Tumoral
  factor-α de necrosis (TNF-α), 514, 514*f*
  factor de necrosis (TNF), inhibidor(es), 539, 541-545
  síndrome de lisis, 506-507
TUMS. *Véase* Calcio, carbonato de
TYGACIL. *Véase* Tigeciclina
TYLENOL. *Véase* Acetaminofén
TYSABRI. *Véase* Natalizumab
TYZEKA. *Véase* Telbivudina
TZD. *Véase* Tiazolidinedionas

U

UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), metabolismo de antiepilépticos y, 185-186, 186*f*, 187
UGT. *Véase* UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)
Úlcera(s)
  estrés. *Véase* Estrés, úlceras por
  inducida por AINE, 355, 531
  péptica. *Véase* Péptica, úlcera, enfermedad de
Ulcerosa, colitis (CU), fármacos utilizados en el tratamiento, 542
ULORIC. *Véase* Febuxostat
ULTANE. *Véase* Sevoflurano
ULTIVA. *Véase* Remifentanilo
ULTRAM. *Véase* Tramadol
UNASYN. *Véase* Sulbactam + ampicilina
Unidad de motor, 42
Unión(es), 42*f*
UNIPHYL. *Véase* Teofilina
UNIRETIC. *Véase* Moexipril + hidroclorotiazida
UNISOM SLEEPTABS. *Véase* Doxilamina
UNIVASC. *Véase* Moexipril
Unoprostona, usos terapéuticos, 94*f*
Urea, 277*f*, **288**
Ureaplasma spp., 402
Ureaplasma urealyticum, 402*f*
URECHOLINE. *Véase* Betanecol
Úrico, ácido
  elevado. *Véase también* Hiperuricemia
    gota, 545, 545*f*
    inducido por diuréticos, 232
  excreción, salicilatos y, 533
Uricosúricos, agentes, para gota, 546, **547**
Uridina, difosfoglucuronosiltransferasa (UGT). *Véase* UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)
Urocinasa, 243*f*, 257*f*, 258, 258*f*, **260**
Urofolitropina, 291*f*
Urogenital, tracto, atrofia después de la menopausia, terapia con estrógenos, 319*f*
UROXATRAL. *Véase* Alfuzosina
Urticaria, 551-552

V

Vacuna, virus, 470
Vaginal, anillo, 324
Vaginales, infecciones, fármacos utilizados en el tratamiento, 416, 418
Vaginitis bacteriana, fármacos utilizados en el tratamiento, 416
VAGISTAT-1. *Véase* Tioconazol
Vago, nervio, 38, 41, 52
  estimulación (VNS), para epilepsia, 184, 184*f*, 190, 190*f*
Valaciclovir, 461*f*, 466-467, 469*f*
VALCYTE. *Véase* Valganciclovir
Valdecoxib, 529
Valganciclovir, 461*f*, 468
VALIUM. *Véase* Diazepam
Valproato, interacciones medicamentosas, 404*f*
Valproico, ácido, 152*f*, 185, **189**
  estabilizador del ánimo, 159
  interacciones medicamentosas, 534, 534*f*
  teratogenicidad, 189, 189*f*
Valsartán, 193*f*, 227*f*
Valsartán + hidroclorotiazida, 241*f*
VALTREX. *Véase* Valaciclovir
VANCOCIN. *Véase* Vancomicina

Vancomicina, 381, 382*f*, 390-392, 391*f*
absorción, 374
aminoglucósidos, combinados, 391, 399, 399*f*
embarazo, categoría de riesgo, 373*f*
Enterococcus faecalis resistente a, 391, 407, 407*f*
Enterococcus faecium resistente a (VRE), 391, 406-407, 407*f*
enterococos resistentes a, 391-392, 406-407, 407*f*
resistencia a, 376, 377*f*, 391
Staphylococcus aureus resistente a, 407
usos terapéuticos, 370, 383, 390-391, 405
Vanililmandélico, ácido (VMA), 70, 76
VANTAS. *Véase* Histrelina
Vardenafiol, 153, 222, **363**-**365**, 363*f*-365*f*
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
Vareniclina, 123, **125**
Varicela-zoster, virus (VZV), 466, 468, 469*f*
Varicosidad(es), neuronal, 48, 69
Vasculitis, eosinofílica, antagonistas de leucotrienos y, 344
VASERETIC. *Véase* Enalapril + hidroclorotiazida
Vasoconstricción
cocaína y, 126
inducida por nicotina, 125
regulación, 73, 73*f*
epinefrina y, 76, 76*f*
norepinefrina y, 78, 78*f*
Vasoconstricción periférica, bloqueadores-β, 91
Vasoconstrictor(es), usos terapéuticos, 140
Vasodilatación, regulación, 73, 73*f*
Vasodilatadores, 239-240
directa, 194*f*, **200**
tratamiento antihipertensivo con, 229
Vasopresina (hormona antidiurética), 291*f*, 295, **296**, 296*f*. *Véase* también Antidiurética, hormona (ADH)
VASOTEC. *Véase* Enalapril
VBL. *Véase* Vinblastina
Vecuronio, 59*f*, 65, 66*f*
funciones de la anestesia, 135
VEETIDS. *Véase* Penicilina V
Vejiga, cáncer, fármacos utilizados en el tratamiento, 507
VELBAN. *Véase* Vinblastina
Velocidad. *Véase* Metanfetamina
Venlafaxina, 151*f*-152*f*, **154**, 154*f*, 159*f*
agente ansiolítico, 116
Ventilación/perfusión, defectos, y anestesia, 134
VENTOLIN HFA. *Véase* Albuterol
Ventricular
fibrilación, tratamiento farmacológico, 208*f*
función, curvas de, 202, 202*f*
Ventriculares
taquiarritmias, patogénesis, 211
taquicardias, 207, 208*f*, 211
VEPESID. *Véase* Etopósido (VP-16)
Verapamilo, 207*f*-208*f*, 216-217, 217*f*, 236, 237*f*
contraindicaciones, 223, 238
digoxina, toxicidad, 203, 203*f*
efectos adversos, 217, 223, 238
hipertensión, 227*f*
interacciones medicamentosas, 223, 406*f*
profilaxis de migraña, 557*f*
terapia antianginosa, **223**
tratamiento antiarrítmico, 208*f*, 209, 211

VERELAN. *Véase* Verapamilo
VERMOX. *Véase* Mebendazol
VERSED. *Véase* Midazolam
Vértigo, náusea debida a, tratamiento, 164*f*
Vesicante, 497
VESICARE. *Véase* Solifenacina
VFEND. *Véase* Voriconazol
VIAGRA. *Véase* Sildenafilo
Viajero, diarrea del, fármacos utilizados en el tratamiento, 360, 410
Vías de administración de fármacos, 1-4, 5*f*
Vías urinarias, antisépticos o antimicrobianos, 409*f*, **418-419**
VIBATIV. *Véase* Telavancina
VIBRAMYCIN. *Véase* Doxiciclina
Vibrio cholerae, 396*f*
VICTOZA. *Véase* Liraglutida
Vida media, 2
  definición, 13*f*
  factores que afectan, 19
  limpieza y, 13
  tiempo requerido para alcanzar el estado estacionario, concentración plasmática de fármacos, 20, 20*f*
  volumen de distribución y, 12-13
Vidarabina, 461*f*, **469**, 469*f*
VIDEX. *Véase* Didanosina (ddI)
Vigabatrina, 181*f*, 184, 185, 1**89**, 191*f*
VIH. *Véase* Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
VIMPAT. *Véase* Lacosamida
Vinblastina, 481*f*, **499-500**, 500*f*
  interacciones medicamentosas, 437*f*
  potencial mielosupresor, 485*f*
Vinca, alcaloides de la, 499
Vinca rosea, 499
VINCASAR PFS. *Véase* Vincristina
Vincristina, 437*f*, 481*f*, **499-500**, 500*f*
  emético potencial, 357*f*
  potencial mielosupresor, 485*f*
Vinorelbina, 481*f*, **499-500**
VIRA-A. *Véase* Vidarabina
VIRACEPT. *Véase* Nelfinavir (NFV)
VIRAMUNE. *Véase* Nevirapina (NVP)
VIRAZOLE. *Véase* Ribavirina
VIREAD. *Véase* Tenofovir
Víricas, infecciones, tratamiento. *Véase* Antivíricas
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) infección
    fármacos utilizados en el tratamiento y 461*f*-462*f* y 469*f*, **470-479**. *Véase también* Reentrada (de fusión), inhibidores; Integrasa, inhibidor; No nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI); Nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI); Proteasa, inhibidores combinaciones fijas de dosis, 462*f*
      mecanismo de acción, 470*f*
    profilaxis, fármacos usados, 471
    sarcoma de Kaposi en, 464
    tratamiento, 470, 475*f*
  mutación K103N, 474
Visión, receptores acoplados a proteínas G, 27
VISKEN. *Véase* Pindolol
VISTARIL. *Véase* Hidroxicina
VISTIDE. *Véase* Cidofovir
Vitamina B_6. *Véase* Piridoxina (vitamina B_6) Vitamina B_{12} (cianocobalamina), 243*f*
  deficiencia, 262
  endocitosis, 7
  interacciones medicamentosas, 355
Vitamina K, antagonistas, 251, **255-257**. *Véase también* Warfarina

Vitamina K_1 (fitonadiona), 243*f*, **261**
deficiencia, 243
hemorragia inducida por warfarina, 257
Vitamina(s), soluble en grasas
absorción, fármacos deteriorantes, 274
interacciones medicamentosas, 368
VITRAVENE. *Véase* Fomivirsen
Viuda negra, araña, veneno, acciones, 48, 49*f*
VIVACTIL. *Véase* Protriptilina
VIVARIN. *Véase* Cafeína
VIVITROL. *Véase* Naltrexona
VOLTAREN. *Véase* Diclofenaco
Volumen, depleción, inducida por tiazidas, 283
Volumen de distribución (V_d), 11-13, 12*f*
aparente, 12
determinación, 12
vida media del fármaco y, 12-13
Vómito, centro del, 357-358
Vómitos. *Véase también* Emesis
factores desencadenantes, 357-358
inducidos
por cotrimoxazol, 418
por fluoroquinolona, 413
morfina y, 171
Voriconazol, 429*f*, **435**, 436*f*-437*f*, 477*f*
VRB. *Véase* Vinorelbina
VX. *Véase* Vincristina
VYVANSE. *Véase* Lisdexanfetamina

W

Warfarina, 243*f*, **255-257**
absorción, 256-257
contraindicaciones, 257
dosificación y administración, 22
efectos adversos, 257
farmacocinética, 253, 256-257
índice terapéutico, 35, 35*f*
interacciones medicamentosas, 16, 130, 249, **257**, 257*f*, 271, 274, 344, 354, 354*f*, 355, 399, 404*f*, 405, 405*f*, 413, 413*f*, 416, 418, 425*f*, 434, 434*f*, 439, 474, 476, 534
mecanismo de acción, 251, 256, 256*f*, 560
metabolismo, 16, 257
modificaciones de dosis o uso cauteloso con inhibidores de proteasa, 477*f*
respuesta a, factores que afectan, 257
reversión, 256
rodenticida, 562
usos terapéuticos, 256
WELCHOL. *Véase* Colesevelam
WELLBUTRIN. *Véase* Bupropión
West, síndrome de. *Véase* Infantiles, espasmos
Wilms, tumor de, fármacos utilizados en el tratamiento, 494, 499
Wolff-Chaikoff, efecto, agudo, 298
Wolff-Parkinson-White, síndrome de, 207
Worms. *Véase* Helmintos
Wucheraria bancrofti, 456, 457*f*

X

Xanax. *Véase* Alprazolam
Xantina oxidasa, 489, 545*f*, 546-547
XELODA. *Véase* Capecitabina

XENICAL. *Véase* Orlistat
Xenobióticos
definición, 15
inducción del citocromo P450 y, 15-16
Xeroftalmia, fármacos para tratamiento, 514
Xerostomía, 61, 63
Xilocaína. *Véase* Lidocaína
XOLAIR. *Véase* Omalizumab
XOPENEX. *Véase* Agonistas adrenérgicos, β
XYZAL. *Véase* Levocetirizina

Y

YASMIN. *Véase* Drospirenona
YAZ. *Véase* Drospirenona
Yersinia pestis, 396*f*, 399*f*
YOCON. *Véase* Yohimbina
Yodados, medios de contraste, usos terapéuticos, 299
Yodo. *Véase* Etodolac
Yodo y yoduro de potasio, 291*f*
Yodoquinol, 441*f*-442*f* 443, **444**, 444*f*
Yodo-131, usos terapéuticos, 298
YODOXIN. *Véase* Iodoquinol
Yoduro, usos terapéuticos, 299
Yohimbina, 87*f*, **90**

Z

Zafirlukast, 339*f*, 344, 344*f*, 527, 537
Zalcitabina (ddC), 461*f*, 471, 473
Zalepión, 119*f*, **119**, 121*f*
Zaleplón, 111*f*
Zanamivir, **461**-**462**, 462*f*-461*f*, 469*f*
ZANOSAR. *Véase* Estreptozocina
ZANTAC. *Véase* Ranitidina
ZARONTIN. *Véase* Etosuximida
ZAROXOLYN. *Véase* Metolazona
ZDV. *Véase* Zidovudina
ZEBETA. *Véase* Bisoprolol
ZELAPAR. *Véase* Seligilina (deprenil)
ZEMURON. *Véase* Rocuronio
ZENAPAX. *Véase* Daclizumab
ZERIT. *Véase* Estavudina (d4T)
ZESTORETIC. *Véase* Lisinopril + hidroclorotiazida
ZESTRIL. *Véase* Lisinopril
ZETIA. *Véase* Ezetimiba
ZIAC. *Véase* Bisoprolol + hidroclorotiazida
ZIAGEN. *Véase* Abacavir (ABC)
Zidovudina, 461*f*, 470, **471**, 471*f*
interacciones medicamentosas, 431, 465, 471
profilaxis, fetos de madres infectadas por VIH, 378*f*
Zidovudina + lamivudina, 462*f*
Zidovudina + lamivudina + abacavir, 462*f*
Zileutón, 339*f*, 344, 344*f*, 527
Zinc, insulina de, 305
Zinc, interacciones medicamentosas, 412
Ziprasidona, 161*f*
absorción, 165
estabilizador del ánimo, 159
inducida por prolongación del intervalo QT, 211
usos terapéuticos, 167*f*
ZITHROMAX. *Véase* Azitromicina

ZOCOR. *Véase* Simvastatina
ZOFRAN. *Véase* Ondansetrón
ZOLADEX. *Véase* Goserelina
Zoledrónico, ácido, 363*f*, **365-366**, 366*f*
Zollinger-Ellison, síndrome de, fármacos utilizados en el tratamiento, 355
Zolmitriptán, 549*f*
  para migraña, 556
ZOLOFT. *Véase* Sertralina
Zolpidem, 111*f*, **119**, 119*f*
  dosificación y administración, 19
  ventajas y desventajas, 121*f*
ZOMETA. *Véase* Zoledrónico, ácido
ZOMIG. *Véase* Zolmitriptán
Zona
  fasciculada, 331, 332*f*
  glomerulosa, 331, 332*f*
  reticular, 331, 332*f*
Zonegran. *Véase* Zonisamida
Zonisamida, 185, **189-190**, 191*f*
  antiepiléptico, 181*f*
  usos terapéuticos, 184
ZOSYN. *Véase* Tazobactam + piperacilina
ZOVIRAX. *Véase* Aciclovir
ZYBAN. *Véase* Bupropión
ZYFLO CR. *Véase* Zileutón
Zygomycetes, fármacos utilizados en el tratamiento, 435
ZYLOPRIM. *Véase* Alopurinol
ZYPREXA. *Véase* Olanzapina
ZYRTEC. *Véase* Antihistamínicos; Cetirizina

Fuentes de las figuras

Figura 1.23 modificada de H. P. Range y M. M. Dale. Pharmacology, Churchill Livingstone (1987).

Figuras 6.9, 6.10 y 6.11 modificadas de Allwood, Cobbold y Ginsburg, British Medical Bulletin 19:132 (1963).

Figura 8.14 modificada de R. Young, American Family Physician, 59:2155 (1999).

Figura 9.5 modificada de A. Kales. Excerpta Medical Congress Series 899:149 (1989).

Figura 9.6 según datos de E. C. Dimitrion, A. J. Parashos, J.S. Giouzepas. Drug Invest. 4:316 (1992).

Figura 10.5 modificada de N. L. Benowitz. Science 319:1318 (1988).

Figura 16.6 según datos de Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N. Engl. J. Med. 316:80 (1988).

Figura 16.7 modificada de Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT.HF). Lancet 353:2001 (1999).

Figura 16.12 modificada de M. Jessup y S. Brozena. N. Engl. J. Med. 348:2007 (2003).

Figura 16.13 modificada de T. B. Young, M. Gheorghiade y B. *F*. Uretsky, J. Am. Coll. Cardiol. 32:686 (1998).

Figura 17.3 modificada de J. A. Beven y J. H. Thomson, Essentials of Pharmacology. Harper and Row (1983).

Figura 17.9 modificada de J.W. Mason, N. Engl. J. Med. 329:452 (1993).

Figura 19.5 modificada de B. J. Materson. Drug Therapy, Nov. p. 157 (1985).

Figura 20.8 modificada de D. J. Schneider, P. B. Tracy y B. E. Sobel. Hospital Practice, 15 mayo (1998), p. 107.

Figura 20.15, Datos de D. A. Vorchheimer, J. J. Badimon y V. Fuster. Journal American Medical Association, 281:1407 (1999).

Figura 21.6 modificada de M. K. S. Leow, C. L. Addy y C. S. Mantzoros. J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:1961 (2003).

Figura 21.7 modificada de Knopp, R. H. N. Engl. J. Med. 341:498 (1999).

Figura 21.10 modificada de R. H. Knopp. Hospital Practice, 23:22 (1988).

Figura 23.2 modificada de B. G. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology. Appleton and Lange (1987).

Figura 24.5 modificada de M. C. Riddle. Postgraduate Med. 92:89 (1992).

Figura 24.7 modificada de I. R. Hirsch. N. Engl. J. Med. 352:174 (2005).

Figura 24.9 modificada de O. B. Crofford. Ann. Rev. Medicine 46:267 (1995).

Figuras 25.6 y 25.7 modificadas de D. R. Mishell. Jr., N. Engl. J. Med. 320:777 (1989).

Figura 25.8 modificada de M. Polaneczky, G. S. Slap, C. *F*. Forke, A. R. Rappaport y S. Sondheimer. N. Engl. J. Med. 331:1201 (1994).

Figura 25.9 modificada de A. S. Dobs, A. W. Meikle, S. Arver, S. W. Sanders, Ki.E. Caramelli y N.A. Mazer. J. Clin. Endo & Met. 84:3469 (1999).

Figura 25.10 modificada de J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M. Bautista. N. Engl. J. Med. 349:2387 (2003).

Figura 28.2 modificada de D. Cave. Hospital Practice, 30 sept., 1992.

Figura 28.6 modificada de *F*. E. Silverstein, D. Y. Graham, J. R. Senior. Ann. Intern. Med. 123:241 (1995).

Figura 28.7 modificada de S. M. Grunberg y P. J. Hesketh. N. Engl. J. Med. 329:1790 (1993).

Figuras 28.9 y 28.10 según datos de S. Bilgrami y B. G. Fallon. Postgraduate Medicine, 94:55 (1993).

Figura 29.5 fotografía de Jordan V. C. Scientific American, oct. p. 60 (1998).

Figura 34.4 modificada de datos de D. A. Evans, K. A. Maley y V. A. McRusick. British Medical Journal, 2:485 (1960).

Figura 34.5 modificada de datos de Neuvonen P. J, Kivisto, K. T., y Lehto, P. Clin. Pharm Therap. 50:499 (1991).

Figura 38.3 modificada de R. Dolin. Science 227:1296 (1985).

Figura 38.15 modificada de Balfour, H. H. N. Engl. J. Med. 340:1255 (1999).

Figura 39.5 modificada de N. Kartner y V. Ling. Scientific American, marzo (1989).

Figura 42.9 modificada de D. D. Dubose, A. C. Cutlip y W. D. Cutlip. American Family Medicine 51:1498 (1995).